

Голові спеціалізованої вченої  
ради ДФ 26.240.003 у  
Інституті біохімії ім. О.В. Палладіна  
НАН України, члену-кореспонденту  
НАН України, доктору біологічних наук,  
професору, завідувачу відділу  
молекулярної біології Інституту біохімії  
ім. О.В. Палладіна НАН України  
Мінченку Олександрю Григоровичу

### **ВІДГУК**

**офіційного опонента на дисертацію  
Яворовської Вікторії Ігорівни**

**«Тіакалікс[4]арени – протектори АТР-гідролазної активності міозину  
міометрія від впливу катіонів важких металів»  
подану до захисту на здобуття наукового ступеня доктора філософії наук  
за спеціальністю 091- біологія**

**Актуальність обраної теми дисертації.** Актуальність обраного Вікторією Ігорівною Яворовською напрямку наукового дослідження обумовлена надзвичайною важливістю вивчення біохімічних механізмів дії ксенобіотиків, які легко можуть потрапляти у системний кровообіг організму людини, проникати і накопичуватись в клітинах організму, спричиняючи порушення їх функціонування. Особливо значну загрозу для здоров'я становлять катіони важких металів, оскільки, по-перше, рівень промислового забруднення довкілля ними наразі суттєвий, та, по-друге, вони легко проникають у внутрішнє середовище організму. Врешті, катіони окремих елементів, зокрема, Pb та Cd, є високотоксичними у дуже малих дозах та в умовах *in vivo* можуть спричиняти кумулятивний токсичний ефект.

Окремий, надзвичайно важливий аспект актуальності дисертаційної роботи пов'язаний з об'єктом дослідження – міометрієм. Натепер не викликає сумнівів, що від нормального функціонування клітин гладеньких м'язів середнього шару матки залежить фертильність жінок, а також адекватне виношування плоду під час вагітності та процес пологів. Разом з тим,

показники рівня антропогенного забруднення навколишнього середовища іонами важких металів корелюють з підвищенням частоти патологій репродуктивної системи жінок.

Усе вище викладене свідчить про непересічну актуальність обраного Вікторією Ігорівною Яворовською наукового напрямку дослідження біохімічних механізмів токсичної дії іонів важких металів (Cd, Pb, Zn та Ni) на функціонування протеїнів скорочувального апарату та електрон-транспортного ланцюга мітохондрій міоцитів матки, а також протекторної дії тіакалікс[4]аренів щодо цих катіонів.

### **Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.**

Вступ до дисертації написано послідовно і лаконічно. У ньому автор розкрила суть проблеми, обґрунтувала актуальність теми, окреслила мету і завдання дослідження, висвітлила наукову новизну і власний внесок, а також навела об'єкт, предмет і методи дослідження, вказала публікації та апробацію результатів дисертаційного дослідження.

У першому розділі автором проаналізовано дані сучасної наукової літератури щодо структурно-функціональних засад міомерія, а також молекулярних властивостей протеїнів скорочувального апарату міоцитів цієї тканини. Також огляд літератури містить аналіз даних щодо клітинних механізмів токсичної дії іонів важких металів, особлива увага приділена механізмам порушення репродуктивної функції жінок. Третя частина огляду літератури стосується клітинних ефектів каліксаренів та їх біохімічних засад застосування як основи створення лікарських засобів нового покоління.

Другий розділ дисертаційної роботи містить детальний опис методів дослідження, зокрема, препаративних процедур щодо міоцитів, протеїнів скорочувального апарату міоцитів, мітохондрій, а також експериментів *in vitro* з цими біоматеріалами за допомогою ензиматичного визначення АТР-азної активності і флуоресцентних досліджень. Серед експериментальних

методів автор також застосовує методи комп'ютерного моделювання взаємодії іонів важких металів та тіакалікс[4]арену C-800 з голівкою молекули міозину.

У третьому розділі автором наведено власні дані експериментального дослідження (методами *in vitro* та *in silico*) протекторних ефектів тіакалікс[4]арену C-800 щодо впливу катіонів важких металів (Cd, Pb, Zn та Ni) на ензиматичну частину молекули міозину, а також на стан електрон-транспортного ланцюга мітохондрій міомерія. Варто відзначити цікаві результати, наведені у пункті 3.8, якими автор переконливо доводить, що тіакалікс[4]арен C-800 є чутливим і селективним зондом до іонів  $Zn^{2+}$ .

Четвертий розділ дисертації містить обговорення і узагальнення експериментальних результатів.

Висновки дисертаційної роботи відповідають її змісту та поставленій меті, спів ставні з поставленими завданнями та висвітлюють головні наукові здобутки.

Дисертація В.І. Яворовської «Тіакалікс[4]арени – протектори АТР-гідролазної активності міозину міомерія від впливу катіонів важких металів» є закінченою кваліфікаційною роботою, в якій отримано нові та доповнено існуючі наукові результати, що мають теоретичну і практичну цінність.

#### **Достовірність та наукова новизна одержаних результатів.**

Розглядаючи основні питання наукової новизни представленої дисертації, необхідно відзначити, що авторка вперше провела комплексне дослідження біохімічних механізмів протекторної хелатуючої дії тіакалікс[4]аренів щодо токсичного впливу катіонів важких металів АТР-гідролазної активності міозину та електрон-транспортувальну функцію мітохондрій міоцитів міомерія.

Дисертаційне дослідження В.І. Яворовської «Тіакалікс[4]арени – протектори АТР-гідролазної активності міозину міомерія від впливу катіонів важких металів» має також суттєвий прикладний аспект. Так,

отримані у дисертації результати можуть бути використані для розробки методів використання тіакалікс[4]аренів як хелаторів іонів важких металів. Також автором запропоновано і експериментально обґрунтовано застосування тіакалікс[4]арену C-800 як чутливого та селективного флуоресцентного зонда до  $Zn^{2+}$ .

Також результати дисертаційної роботи можуть бути впроваджені в педагогічний процес низки вищих навчальних закладів біологічного й медичного спрямування.

**Повнота викладу основних результатів дисертації в опублікованих працях.** Дисертація В.І. Яворовської «Тіакалікс[4]арени – протектори АТР-гідролазної активності міозину міометрія від впливу катіонів важких металів» виконана на достатньому експериментальному матеріалі за допомогою адекватних сучасних методик відповідно до мети та завдань роботи. Усі наукові положення і висновки цілком обґрунтовані, впливають зі змісту роботи, мають теоретичне і практичне значення.

Матеріали дисертаційної роботи повністю відображені в 9 друківаних працях, з яких 3 – статті у фахових виданнях (причому усі вони які входять до міжнародних наукометричних баз даних SCOPUS та Web of Science) та 1 – розділ у монографії. Матеріали дисертації представлені на 5 наукових конференціях.

**Оцінка змісту дисертації.** Структура дисертації містить анотацію (українською і англійською мовами), вступ, 4 розділи (огляду літератури, матеріалів і методів, результатів досліджень та заключний розділ), висновки, список використаних джерел (який містить 297 пунктів).

Анотація висвітлює основні завдання дослідження та висновки, наведені в дисертаційній роботі. Анотація не містить інформації, яка була б відсутньою в дисертації. Текст дисертації оформлено згідно вимог чинного

«Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013 р. №567.

Дисертаційна робота В.І. Яворовської містить посилання на згадані у тексті джерела інформації. Здобувачем дотримано вимоги законодавства про авторське право. У тексті дисертації наведено повну і достовірну інформацію про результати наукової діяльності, а також використані методики досліджень.

У дисертації В.І. Яворовської не виявлено ознак академічного плагіату, само плагіату, фабрикації, фальсифікації та інших порушень, що могли б поставити під сумнів самостійний характер виконання дисертаційного дослідження.

**Дискусійні положення та зауваження щодо змісту дисертації.**  
Загалом позитивно оцінюючи роботу В.І. Яворовської, варто відмітити основні питання та зауваження щодо дисертаційної роботи:

1. Структурні формули тіакалікс[4]аренів було б краще навести в розділі «Матеріали і методи досліджень», а не в розділі «Результати досліджень».

2. Окремі рисунки експериментального розділу не містять позначень достовірності відмінностей між групами (Рис. 3.1, 3.4, 3.5, 3.6, 3.7), хоча в тексті дисертації мова йде за достовірні ефекти.

3. Чи є, на Вашу думку, здатність тіакалікс[4]аренів взаємодіяти з двовалентними іонами важких металів специфічною та чи можуть вони бути хелаторами інших катіонів (зокрема, одновалентних і тривалентних)?

### **Загальний висновок та оцінка дисертації.**

Дисертаційна робота Яворовської Вікторії Ігорівни «Тіакалікс[4]арени – протектори АТР-гідролазної активності міозину міометрія від впливу катіонів важких металів» виконана у відділі біохімії м'язів Інституту біохімії ім. О.В. Палладіна НАН України і є завершеною дослідною роботою, в якій

отримані нові науково обґрунтовані експериментальні дані, що в сукупності є суттєвими для розуміння біохімічних механізмів функціонування скорочувальних протеїнів в клітинах гладеньких м'язів. Оформлення дисертації відповідає діючим нормативним документам.

Дисертаційна робота Вікторії Ігорівни Яворовської на тему «Тіакалікс[4]арени – протектори АТР-гідролазної активності міозину міометрія від впливу катіонів важких металів» за своєю актуальністю, науковою новизною, практичним значенням отриманих результатів, обґрунтованістю основних положень та висновків повністю відповідає спеціальності 091 – Біологія та вимогам «Порядку підготовки здобувачів вищої освіти ступеня доктора філософії та доктора наук у вищих навчальних закладах (наукових установах)», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 23. 03. 2016 року № 261 (зі змінами і доповненнями від 03. 04. 2019 № 283), п.10 «Порядку проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 06. 03. 2019 року № 167, «Вимог до оформлення дисертації», затверджених наказом Міністерства освіти і науки України від 12. 01. 2017 року № 40, а її автор Яворовська Вікторія Ігорівна заслуговує присудження наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 091 – Біологія.

Офіційний опонент,  
професор кафедри молекулярної  
біотехнології та біоінформатики  
Інституту високих технологій  
Київського національного університету  
імені Тараса Шевченка МОН України,  
доктор біологічних наук, доцент

Ольга ЦИМБАЛЮК

Лінійна засідання  
ВФЕЖ СЕКРЕТАР НАЧ  
КАРАУЛЬНА Н.В.  
27.09 2021р.

