

Відзив офіційного опонента
на дисертаційну роботу ПОЛОХІНОЇ КАТЕРИНИ ВОЛОДИМИРІВНИ
«ДНК-ЗВ'ЯЗУЮЧА ТА АНТИКАНЦЕРОГЕННА АКТИВНІСТЬ
КЛАСТЕРНИХ СПОЛУК РЕНІЮ З БІОЛОГІЧНО АКТИВНИМИ
ЛІГАНДАМИ»,

поданої до захисту на здобуття наукового ступеня кандидата біологічних наук
за спеціальністю 03.00.04 – біохімія

Дисертаційна робота Полохіної К.В. присвячена **актуальній проблемі** – пошуку нових протипухлинних чинників, які володіють антиканцерогенним ефектом, але не мають суттєвих кардіо-, гепато-, нефротоксичних побічних дій і не викликають гемолітичної дії в організмі пацієнтів. Для цієї цілі дисертанткою запропоновані унікальні кластерні сполуки ренію, які, як показано нею, крім цитостатичної активності, володіють антирадикальними властивостями завдяки наявному в їхній структурі почверному зв'язку між атомами ренію.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Наукові дослідження за темою дисертаційної роботи виконані за планами науково-дослідної роботи кафедри біофізики та біохімії Дніпровського національного університету імені Олеся Гончара у рамках держбюджетної теми «Дослідження антиоксидантних та антиканцерогенних властивостей наноліпосом та наночасток на основі кластерних сполук Ренію» (0110U001289, 2010-2013 рр.), а також за планами науково-дослідної роботи кафедри неорганічної хімії Українського державного хіміко-технологічного університету у рамках держбюджетної теми №43/201490 «Синтез сполук ренію з антиоксидантними і люмінесцентними властивостями та дослідження їхньої специфічної взаємодії з біологічними молекулами» (0120U101957, 2020-2022 рр.). Окремі експерименти виконані в рамках наукової співпраці з Інститутом біології клітини НАН України та Університетом Фрідріх-Александр (Єрланген-Нюренберг, Німеччина). З назви вказаних тем науково-дослідних робіт видно, що ці дослідження є в рамках теми дисертаційної роботи Полохіної К.В.

Наукова новизна одержаних результатів. У дисертаційній роботі Полохіної К.В. головну увагу звернено на кореляцію між антиканцерогенною активністю кластерних сполук ренію та ДНК-зв'язувальною дією цих сполук. Зокрема, встановлено важливу роль координаційної сфери диренієвого фрагмента у забезпеченні зв'язування з евкаріотичною ДНК і олігонуклеотидами. Показано, що токсична дія кластерної сполуки ренію на лейкозні клітини людини та її антиканцерогенна дія *in vivo* залежить від бета-аланінових лігандів. Важливо відзначити, що ця сполука ренію також володіє антианемічною дією і антиоксидантними властивостями. ДНК-зв'язувальна, цитотоксична і антиканцерогенна активності сполук ренію посилюються біологічно активним лігандом в складі комплексу зі сполукою ренію.

Науково-практична цінність роботи. Результати роботи дозволяють визначити головні напрямки синтезу нових металоорганічних

антиканцерогенних речовин на основі сполук ренію. Вони базуються на включенні біологічно активних лігандів до редокс-центру металоорганічної речовини. Показано перспективність використання амінокислотних лігандів, що підтверджено високою цитотоксичною дією і антиканцерогенною активністю сполуки ренію з бета-аланіном. Важливими є водорозчинність і стійкість у водних розчинах створених сполук ренію, що важливо для використання похідних диренію (III) як протиракових ліків. Перспективним є використання ліпосом, що містять два цитостатики, в дії *in vitro* на лейкозні клітини людини та *in vivo* у моделі експериментального канцерогенезу у лабораторних тварин. Ці результати відкривають можливості мультитаргетної хіміотерапії в лікуванні онкопацієнтів і могли б слугувати предметом патентування.

Мета роботи сформульована чітко. Для її досягнення запропоновано **4 головні завдання**, хоч їхня кількість могла бути й більшою.

Методи дослідження, застосовані під час виконання дисертаційної роботи, в цілому, адекватні спеціальності «біохімія». Разом з тим, слід відзначити використання дисертанткою цитохімічних методів дослідження, зокрема мікроскопічних і флуоресцентних, що пов'язане з особливостями експериментальних моделей, а саме злроякісних клітин і пухлини (карцинома Герена). Отримані результати були піддані статистичному аналізу.

Біоетична експертиза досліджень проведена.

За результатами досліджень авторкою зроблено **8 висновків**, що свідчить про значний об'єм проведеної роботи. Висновки є достатньо конкретними і базуються на отриманих результатах дисертаційної роботи.

У списку наукових публікацій за результатами роботи налічується 13 наукових робіт, у т.ч. 5 статей, серед яких 4 статті у фахових виданнях України й 1 стаття у виданні, що входить до наукової бази Scopus. У 4-х з 5-ти журнальних публікацій дисертантка є першим автором у списку співавторів, що свідчить про її важливий особистий внесок у виконання відповідних досліджень. Одна стаття опублікована у профільному академічному видання (Український біохімічний журнал, 2020). Зауваження на цю тему викладені нижче.

Апробація результатів дисертаційної роботи є достатньою і включає виступи на 2-х Українських біохімічних з'їздах (2010 і 2014).

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота написана за традиційної схемою. Основна частина дисертаційної роботи викладена на 153 сторінках друкованого тексту. Робота ілюстрована 11 таблицями і 38 рисунками. Перелік використаних джерел містить 196 найменування, усі статті - англійською мовою.

Особистий внесок здобувачки чітко прописаний у коментарях до цитованих публікацій за темою дисертаційної роботи. Як відзначено вище, у більшості наведених публікацій дисертантка є 1-м співавтором.

Підсумовуючи аналіз матеріалів, наведених у дисертаційній роботі Полохіної К.В., можна стверджувати, що в цілому ця робота заслуговує

схвалення. Разом з тим, до окремих положень цієї роботи в опонента виник ряд зауважень, запитань і побажань, які викладені нижче.

1. У роботі необхідно більш чітко сформулювати основні положення, які виносяться на захист. Можливо, це буде зроблено під час захисту роботи.
2. Чому дисертантка не опублікувала отримані нею результати досліджень у міжнародних наукових журналах з імпаکت-фактором? Адже використані протипухлинні чинники, створені на основі сполук ренію, є унікальними і заслуговують бути обговореними більш широкою науковою спільнотою, у т.ч. за межами України. Журнал Scientific Journal «ScienceRise:Biological Science», де опублікована одна стаття, має сумнівну репутацію.
3. У продовження цього запитання – чому дисертантка не запатентувала отримані нею результати досліджень? Адже вона стверджує, що створені сполуки ренію можуть бути корисними протипухлинними ліками.
4. У роботі доцільно було перевірити вплив сполук ренію щодо їхньої дії на нормальні клітини, наприклад, лімфоцити периферичної крові людини.
5. Сполуки ренію, використані у дисертаційній роботі, мають властивості взаємодіяти з нуклеїновими кислотами, зокрема, з ДНК. Тому необхідно було виконати класичні тести щодо мутагенної дії цих сполук, а саме ана-телофазний тест і тест Еймса для оцінки мутагенних ризиків дії на клітини зовнішніх чинників.
6. Немає чіткої відповіді на питання про те, як впливають сполуки ренію на гематологічні показники, зокрема, чи не викликають гемоліз еритроцитів.
7. На думку опонента, в роботі не вистачає результатів біохімічних досліджень, які б повніше характеризували молекулярні механізми дії сполук ренію, зокрема їхній вплив на рівень проапоптотичних і антиапоптотичних білків в клітинах-мішенях.
8. Для чинників, які можуть діяти на рівні ДНК, необхідно вивчати також розподіл фаз клітинного циклу, у т.ч. появу фракції проапоптотичної пре-G1 ДНК.
9. Дисертантка вивчала залежність взаємодії ренієвих сполук з ДНК від наявності у мікросередовищі перекису (правильно – пероксиду) водню та цисплатину. Для чого вона додавали до середовища пероксид водню? Що витікає з отриманих результатів?
10. У роботі показано взаємодію сполук ренію з олігонуклеотидами. Яку кінцеву мету переслідувала дисертантка, проводячи такі дослідження.
11. У тексті дисертаційної роботи зустрічаються граматичні і стилістичні помилки.

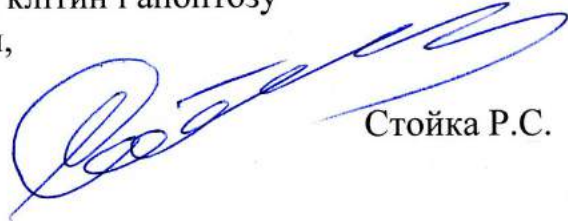
Підсумовуючи, слід сказати, що у більшості випадків зроблені зауваження мають редакційний і рекомендаційний характер і частина з них може бути легко усунена.

Висновок. За актуальністю теми, методичним рівнем проведених досліджень, їх об'ємом, науковим і науково-практичним значенням, оригінальністю отриманих результатів, а також адекватністю проведеного в

роботі аналізу й зроблених висновків, дисертаційна робота Полохіної К.В. **«ДНК-ЗВ'ЯЗУЮЧА ТА АНТИКАНЦЕРОГЕННА АКТИВНІСТЬ КЛАСТЕРНИХ СПОЛУК РЕНІЮ З БІОЛОГІЧНО АКТИВНИМИ ЛІГАНДАМИ»** відповідає вимогам п.п. 9, 11, 12, 13 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від №567 від 24.07.2013 (зі змінами, внесеними згідно з Постановою КМУ №656 від 19.08.2015р.), а також внесеним змінам № 1159 від 30.12.2015 р. та № 567 від 27.07.2016 р.

Висловлені зауваження не є підставою для заперечення позитивної оцінки цієї дисертаційної роботи, а її авторка заслуговує присудження їй наукового ступеня кандидата біологічних наук за спеціальністю 03.00.04 «біохімія».

Офіційний опонент,
завідувач відділу регуляції проліферації клітин і апоптозу
Інституту біології клітини НАН України,
доктор біологічних наук, професор,
член-кореспондент НАН України



Стойка Р.С.

Львів, 22 квітня 2021 р.

Підпис члена-кореспондента НАН України Стойки Р.С. засвідчую:
Вчений секретар Інституту біології клітини НАН України,
к.б.н.



Барська М.Л.