

## ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА

на дисертаційну роботу Ткачової Тетяни Миколаївни “Механізми взаємодії комплексів на основі неорганічних наночастинок і органічних молекул з модельними мембранами та живими клітинами”, подану на здобуття наукового ступеня кандидата фізико-математичних наук за спеціальністю 03.00.02 - біофізика

В останні десятиріччя, у зв'язку з бурхливим розвитком нанотехнологій, значні зусилля зосереджені на розробці різноманітних нанопереносників лікарських засобів, перевагами яких є послаблення побічних ефектів, краща засвоюваність препаратів організмом, можливість цілеспрямованої доставки ліків до уражених тканин, тощо. Важливими етапами створення нових нанопереносників фармакологічних сполук є не тільки відповідна функціоналізація наноплатформ чи наноконтейнерів, але і вивчення біологічної активності їх компонентів. Саме цій проблемі присвячена дисертаційна робота Ткачової Т.М., у якій були досліджені фізичні механізми взаємодії наноконструкцій, що складались із неорганічних наночастинок (діоксиду церію та ортованадатів рідкісноземельних елементів) і органічних молекул (барвників сімейства поліметинів), з модельними ліпідними мембранами та клітинами. Вибір у якості наноплатформ діоксиду церію та ортованадатів рідкісноземельних елементів зумовлений унікальними біологічними властивостями цих нанокристалів, зокрема, їх антиоксидантною, антиканцерогенною, радіопротекторною та адаптогенною дією, а також здатності до селективної акумуляції у певних клітинах та органелах. Для того, щоб охарактеризувати здатність таких наноносіїв утримувати та вивільняти органічні молекули, у якості прототипу фармакологічної сполуки застосовували органічні барвники поліметинового ряду. Результати такого роду досліджень мають безперечне значення не тільки для медицини, але і для біонанотехнології, біосенсорики та молекулярної біології. Саме тому, як з фундаментальної, так і з практичної точок зору, актуальність теми дисертації не викликає жодного сумніву. Важливо відзначити, що тема роботи безпосередньо пов'язана з таким пріоритетним напрямком розвитку науки і техніки, визначеним Верховною Радою України, як здоров'я людини.

При досягненні мети роботи Ткачова Т.М. розв'язала ряд складних задач та отримала низку нових даних, що мають непересічну практичну та теоретичну значущість. Слід зупинитись на найбільш оригінальних та важливих результатах.

- Вперше продемонстровано утворення впорядкованих агрегатів катіонних барвників, сорбованих на поверхні неорганічних наночастинок НЧ  $\text{ReVO}_4:\text{Eu}^{3+}$  ( $\text{Re} = \text{Y, La, Gd}$ ) за рахунок електростатичних взаємодій;
- Розроблено нові методичні підходи до визначення ступеня сорбції гідрофільних барвників на поверхні неорганічних наночастинок та встановлено кореляцію між цим параметром та площею поверхні наночастинок з різним форм-фактором;
- Запропоновано нову методику оцінки кінетичної та термодинамічної стабільності комплексів неорганічних наночастинок з органічними молекулами та визначені системи, які є найбільш стабільними за фізіологічних умов;
- Вперше виявлено здатність комплексів на основі наночастинок  $\text{GdYVO}_4:\text{Eu}^{3+}$  до акумуляції в мембранах гепатоцитів;
- Встановлено, що наночастиці на основі  $\text{GdYVO}_4:\text{Eu}^{3+}$  та  $\text{CeO}_2$  мають переваги перед міцелами додецилсульфату натрію та фосфатидилхоліновими ліпосомами при транспортуванні та вивільненні ліпофільних сполук усередині клітини;
- Показано, що модифікація складу неорганічних наноконтейнерів шляхом варіювання вмісту негативно заряджених чи ліпофільних компонентів створює передумови для контролю за швидкістю вивільнення активної сполуки.

Слід звернути увагу на величезний об'єм роботи, що була виконана дисертантом при оптимізації складу наночастинок та умов їх навантаження органічними молекулами, відборі найбільш стабільних систем, вивченні процесів, що лежать в основі здатності новостворених наночастинок взаємодіяти з модельними мембранами та клітинами. Дисертація написана ясною мовою, добре ілюстрована. Кожний розділ закінчується чіткими короткими висновками, які акцентують увагу на найбільш суттєвих результатах. Автореферат адекватно відбиває основні положення та

висновки дисертації. Отримані в роботі результати повністю викладені в наукових фахових виданнях – автором опубліковано 7 статей у провідних фахових журналах та 8 тез доповідей на вітчизняних та міжнародних конференціях.

На основі аналізу результатів дисертації, автореферату та наукових праць здобувача можна зробити висновок, що всі наукові положення, висновки і рекомендації, сформульовані в дисертації, є добре обґрунтованими, достовірними та новими.

Однак, при загальній позитивній оцінці роботи, слід зробити наступні зауваження.

1. У підрозділі 3.1 наведені результати дослідження взаємодії поліметинових барвників з наночастинками методом абсорбційної спектроскопії та отримані оцінки частки адсорбованого барвника, однак, незрозуміло, як розраховувався цей параметр.
2. У підрозділі 3.2. наведені спектри поглинання та флуоресценції поліметинового барвника JC-1 у розчинах, що містили сферичні, зерноподібні та стрижнеподібні наночастинки. Показано, що інтенсивність та напівширина спектральних смуг, що відповідають H- та J-агрегатам відрізняються для наночастинок з різними форм-факторами. У той же час, частинки різної форми мають різний хімічний склад. Чи не можуть спостережувані спектральні ефекти бути наслідком відмінностей саме у складі та фізико-хімічних властивостях, а не у формі наночастинок?
3. У розділі 2 вказується, що наночастинки ортованадатів та діоксиду церію стабілізують цитратом натрію, завдяки якому поверхня частинок стає негативно зарядженою. Відзначається, що при нейтралізації цього заряду катіонними барвниками відбувається агрегація наночастинок та барвників у більш великі комплекси. Чи не може аналогічний процес мати місце при зміні іонної сили чи рН розчину? У такому випадку стабільність досліджуваних систем варто було б оцінювати при варіюванні, окрім температури, рН та іонної сили, оскільки в біологічних системах ці параметри відіграють важливу роль.
4. На стор. 112 вказується, що у ліпосомах з додецилсульфатом натрію константа швидкості вивільнення барвників та час життя ліпідних

везикул були більшими, ніж у ліпосом без детергенту, тоді як дані табл. 5.3. свідчать про протилежні ефекти.

5. У роботі зустрічаються невдалі формулювання, на кшталт:

“Липосомы ФХ как НК имеют большое средство с клеточной мембраной...” (стор. 117).

Проте, ці зауваження ніяк не впливають на загальну високу оцінку дисертації.

Дисертаційна робота Ткачової Тетяни Миколаївни “Механізми взаємодії комплексів на основі неорганічних наночастинок і органічних молекул з модельними мембранами та живими клітинами” є завершеною науковою працею, в якій отримано нові науково обґрунтовані результати, що у сукупності вирішують одну із важливих проблем медичної біофізики, пов’язану з удосконаленням існуючих та розробкою нових ефективних нанопереносників лікарських препаратів. Робота відповідає вимогам «Порядку присудження наукових ступенів та присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника» (Постанова КМ України №567 від 24 липня 2013 р.) та регламентуючим документам МОН України щодо кандидатських дисертацій, а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата фізико-математичних наук за спеціальністю 03.00. 02 – біофізика.

Офіційний опонент:

професор кафедри ядерної та медичної

фізики Харківського національного університету

імені В.Н. Каразіна, доктор фіз.-мат. наук

Г.П. Горбенко

Підпис професора Г.П. Горбенко засвідчується

Учений секретар Харківського національного

університету імені В.Н. Каразіна



Н.А. Вінникова