

В І Д З И В

офіційного опонента на дисертаційну роботу

БУДЯНСЬКОЇ Лілії Володимирівни

«Ефекти спільної дії лікарських речовин у багатокомпонентних системах на основі модельних ліпідних мембран»,

поданої на здобуття наукового ступеня кандидата фізико-математичних наук зі спеціальності 03.00.02 – біофізика

Дисертаційна робота Будянської Л.В. присвячена одній із актуальних та важливих задач сучасної біофізики – дослідженню мембранотропної поведінки лікарських речовин різного хімічного складу. Актуальність обраної теми не викликає сумніву, адже дослідження ефектів взаємодії фармпрепаратів з клітинними мембранами має надзвичайно важливе значення для розуміння молекулярних механізмів біологічної дії лікарських засобів. Незважаючи на встановлену кореляцію між мембранотропною активністю ряду фармпрепаратів та їх терапевтичною дією, багато аспектів цього складного процесу залишаються нез'ясованими. Про актуальність теми дисертаційного дослідження свідчить також його зв'язок з державною науковою програмою у рамках держбюджетних тем «Специфіка відгуку ліпідного наноматеріалу на присутність люмінесцентних зондів та біологічно активних субстанцій» (номер держреєстрації 0115U003433), «Створення наноматеріалів з керованою електро-, фото- та рентген-стимульованою активністю» (номер держреєстрації 0116U002612), «Визначення взаємодії наноносіїв фармпрепаратів з модельними фосфоліпідними мембранами» (номер держреєстрації 0118U002295), «Біофізичні моделі молекулярної взаємодії граміцидину S» (номер держреєстрації 0118U002041).

Робота складається з п'яти розділів. У **вступі** обгрунтовано актуальність обраної теми та доцільність вирішення поставлених завдань.

Перший розділ присвячено огляду сучасних уявлень про структуру та властивості модельних ліпідних мембран. Детально обговорено фазові переходи в ліпідних мембранах, а також розглянуто взаємодію лікарських речовин з одно- та

багатокомпонентними ліпідними мембранами. На основі проведеного аналізу літературних даних сформульовано задачі дисертаційного дослідження.

У **другому розділі** висвітлені основні методи та об'єкти роботи. Наведена загальна характеристика основного (ДСК) та допоміжних (Фур'є-ІЧ-спектроскопія, термогравіметричний аналіз та оптична мікроскопія) експериментальних методів дослідження. Описано алгоритми квантово-хімічних розрахунків та кореляційного аналізу.

У **третьому розділі** викладені результати дослідження взаємодії модельних ліпідних мембран з лікарськими речовинами у рівноважних умовах. Детально проаналізовано, як хімічна будова лікарських речовин впливає на ефекти спільної мембранотропної дії фармапрепаратів. Цікавою є запропонована феноменологічна модель, яка описує мембранотропну дію лікарських речовин як появу додаткового латерального тиску на поверхні мембрани. Автором показано, що ефекти впливу ліпідного складу на мембранотропну активність фармпрепаратів не залежать від типу зв'язування лікарських речовин з мембраною.

Четвертий розділ описує кінетичні дослідження взаємодії ліпідних мембран з лікарськими речовинами. Автором запропоновано методіку вивчення спільної мембранотропної дії фармпрепаратів, а також критерій вибору оптимальної швидкості сканування, що мінімізує помилку при визначенні кооперативності фазових переходів ліпідних мембран. Вельми важливим у контексті терапевтичної дії фармпрепаратів є висновок стосовно ролі схеми введення лікарських засобів до розчинів модельних мембран. Базуючись на результатах кінетичних досліджень, дисертантом зроблено висновок щодо існування двох типів процесів у системі фармпрепарат+модельні мембрани: 1) сорбція лікарських речовин на поверхні мембрани, та 2) дифузія крізь ліпідні бішари та водні прошарки.

У **п'ятому розділі** розглянуто особливості мембранотропної дії компонентів фармпрепаратів на модельні мембрани різного складу. На основі узагальнення великої кількості даних, отриманих у рамках цього розділу, дисертантом було встановлено ключову роль холестерину у процесі асоціації фармпрепаратів з модельними мембранами. Окрему увагу у цьому розділі приділено дослідженню

утворення комплексів граміцидину S з мембранами різного складу. Показано, що у негативно заряджених мембранах цей антибіотик викликає дегідратацію фосфоліпідних груп та порушення упаковки вуглеводневих ланцюгів, у той час як у нейтрально заряджених мембранах з холестерином ефект має протилежний знак.

Характеризуючи роботу в цілому, необхідно відзначити, що дисертація написана ясною мовою, добре проілюстрована та не містить плагіату. Кожний розділ закінчується чітким висновком, який акцентує увагу на найбільш суттєвих результатах. Основні результати є **новими** та вперше отримані автором дисертації. Безсумнівну наукову **новизну** роботи підтверджує також опублікування основних результатів роботи у 9 статтях у міжнародних та вітчизняних журналах з високим рейтингом, а також **апробація** на 15 конференціях. Усі наукові положення, висновки та гіпотези, сформульовані у дисертації, є добре **обґрунтованими** та **достовірними**. Автореферат вірно відображає основний зміст дисертації.

Разом із тим, при загальній позитивній оцінці, робота не позбавлена деяких **недоліків**. Зокрема:

1. На стор. 58 автор наводить модифіковане рівняння адсорбції Фрейндліха (рівн. 3.3), за допомогою якого був проведений кількісний аналіз мембранотропної дії лікарських засобів. Однак, з тексту дисертації не зовсім зрозуміло, як використовувалось це рівняння для аналізу експериментальних даних. Якщо аналіз даних, викладених у розділі 3, проводився з використанням цього рівняння, то варто було б більш детально описати, як розраховували параметри a_1 , a_2 , q та B .
2. При обговоренні рис. 3.10 автор стверджує, що поява високотемпературного плеча на піці основного фазового переходу є свідченням формування нової ліпідної фази, індукованої стеариновою кислотою. Однак, поява плеча спостерігається лише в одному випадку – при концентрації стеаринової кислоти 5%. Чи не може бути це експериментальним артефактом? Варто було б провести вимірювання при

більших концентраціях стеаринової кислоти та з'ясувати, чи посилюється цей ефект із вмістом кислоти.

3. На мій погляд, недостатньо уваги приділено описанню можливих причин виявленого ефекту фенспіриду на температуру фазових переходів ліпідних мембран. Автором зроблено припущення, що мембранотропна дія фенспіриду обумовлена особливостями його хімічної будови, проте обговорення наведено не дуже детально.
4. У табл. 4.1 подано значення гіперболічної апроксимації залежності $CN(x)$. Яка помилка при розрахуванні параметрів a , b , c ?
5. У підрозділі 4.2 автором запропоновано критерій для вибору оптимальної швидкості сканування. Наскільки цей критерій є універсальним для систем різного складу?
6. На мій погляд, основні висновки дисертаційної роботи варто було б зробити більш розширеними. Деякі проміжні висновки до розділів подані більш повно, ніж основні. Але це варто розглядати як побажання на майбутнє.

Проте, ці зауваження ніяк не впливають на загальну високу позитивну оцінку роботи. Дисертація Будянської Л.В. «Ефекти спільної дії лікарських речовин у багатокомпонентних системах на основі модельних ліпідних мембран» є завершеною науковою працею, в якій зроблено вагомий внесок у вирішення однієї з найважливіших проблем молекулярної біофізики, пов'язану із молекулярними механізмами взаємодії лікарських речовин та біологічних мембран.

За обсягом проведених досліджень, якістю, актуальністю, новизною і достовірністю отриманих результатів та повнотою їх викладення, дисертація Будянської Лілії Володимирівни «Ефекти спільної дії лікарських речовин у багатокомпонентних системах на основі модельних ліпідних мембран» повністю відповідає вимогам Порядку присудження наукових ступенів, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України № 567 від 24.07.2013 р., а її авторка – Будянська Лілія Володимирівна – заслуговує на присудження їй наукового

ступеня кандидата фізико-математичних наук за спеціальністю 03.00.02 – біофізика.

Офіційний опонент:

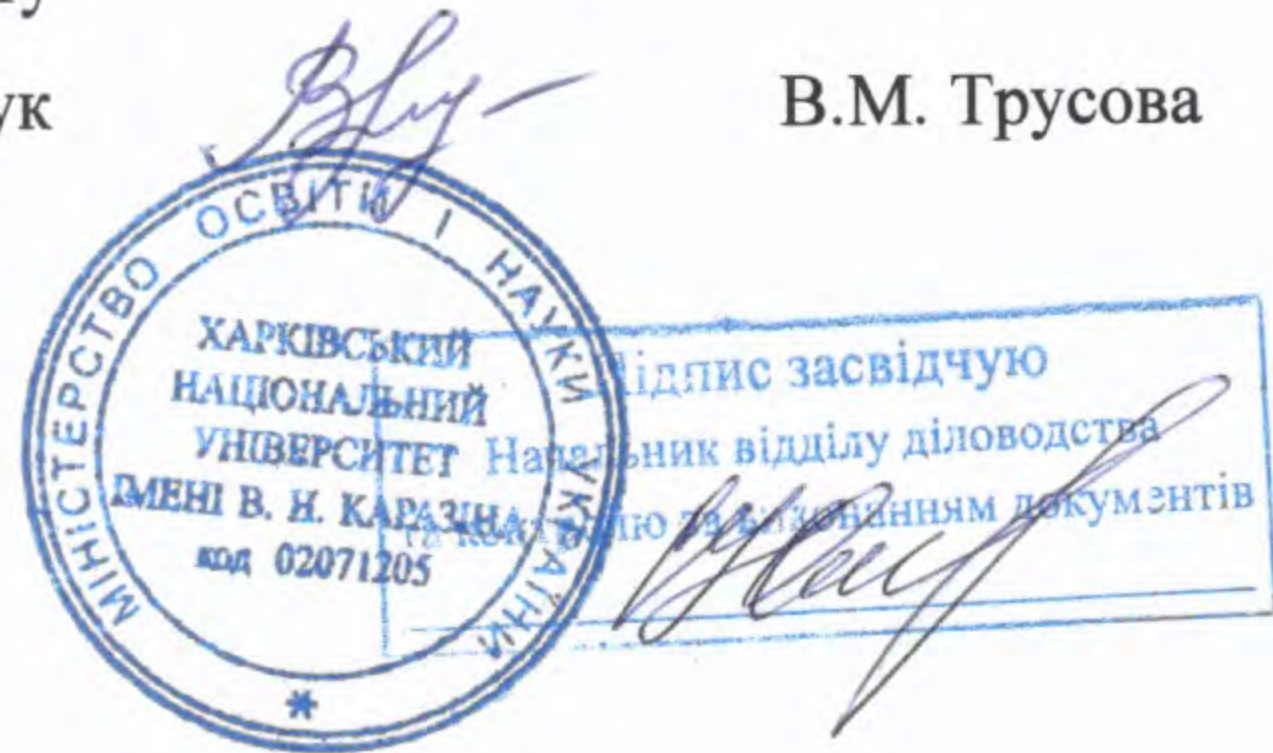
завідувач кафедри медичної фізики

та біомедичних нанотехнологій

Харківського національного університету

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

В.М. Трусова



Вігук одержано спецрезою 09 грудня 2019 року.

*Членки секретар спеціальної
вченої ради Д 64.011.13 *Ліши* (Берес В.Л.)*