

ВІДЗІВ

офіційного опонента на дисертаційну роботу

ВАЩЕНКО Ольги Валеріївни

«Індивідуальні та спільні взаємодії компонентів лікарських препаратів з

модельними ліпідними мембранами»,

поданої на здобуття наукового ступеня доктора фізико-математичних наук

зі спеціальності 03.00.02 – біофізика

Одним із важливих напрямів сучасної біофізики є встановлення молекулярних механізмів взаємодії лікарських препаратів з біологічними мембранами. Це обумовлено, перш за все, тим фактом, що дослідження мембранотропної поведінки фармацевтичних препаратів має вельми важливе значення для розуміння їх терапевтичної дії. Незважаючи на значний прогрес, досягнутий у з'ясуванні різних аспектів взаємодії лікарських засобів із біологічними мембранами, цілісна картина уявлень не сформована. У зв'язку із цим, актуальність дисертаційної роботи Ващенко О.В., в якій проведена комплексна характеристика асоціації лікарських речовин різних хімічних класів із штучними ліпідними мембранами, не викликає сумніву. Використання модельних систем для вирішення поставлених у роботі задач є доцільним, адже вони імітують умови, що реалізуються в реальних біологічних об'єктах. Про актуальність теми дисертаційного дослідження свідчить також його зв'язок з державною науковою програмою у рамках держбюджетних тем «Розробка нових наноматеріалів на основі гетероструктурованих рідких кристалів і ліотропних фаз гідратованих фосфоліпідів для застосування в медико-біологічних і біофізичних дослідженнях» (№ держреєстрації 0113U001842), «Механізми надмолекулярного впорядкування та утворення нанорозмірних гетероструктур в багатокомпонентних рідкокристалічних системах і створення нових функціональних матеріалів на їх основі» (№ держреєстрації 0112U001903), «Вплив біологічно важливих молекул та іонного середовища на фазовий стан модельних ліпідних мембран», «Зміни структурно-функціональних властивостей

модельних біомембран за індивідуальної та сукупної дії лікарських субстанцій» (№ держреєстрації 0113U001836), «Вивчення мембранотропної дії лікарських субстанцій» (№ держреєстрації 0114U001505), «Специфіка відгуку ліпідного наноматеріалу на присутність люмінесцентних зондів та біологічно активних субстанцій» (№ держреєстрації 0115U003433), «Створення наноматеріалів з керованою електро-, фото- та рентген-стимульованою активністю» (№ держреєстрації 0116U002612), «Визначення взаємодії наноносіїв фармпрепаратів з модельними фосфоліпідними мембранами» (№ держреєстрації 0118U002295), «Біофізичні моделі молекулярної взаємодії граміцидину S» (№ держреєстрації 0118U002041).

Робота складається із сьоми розділів. У **вступі** обґрунтовано актуальність обраної теми та доцільність вирішення поставлених завдань.

Перший розділ присвячено глибокому аналітичному огляду сучасних уявлень про структуру та фізико-хімічні характеристики модельних ліпідних мембран. Детально проаналізовано взаємодію лікарських засобів та інших біологічно активних речовин із ліпідними структурами. Розглянуто індивідуальну та спільну дію лікарських речовин з модельними мембранами. На основі проведеного аналізу літературних даних сформульовано задачі дисертаційного дослідження.

У **другому розділі** висвітлені основні методи та об'єкти роботи. Описано методику виготовлення модельних ліпідних мембран та препаратів еритроцитів. Розглянуто теорію диференціальної скануючої калориметрії та висвітлено методику вимірювання. Наведено загальну характеристику методів Фур'є-ІЧ-спектроскопії, термогравіметричного аналізу, малокутового рентгенівського розсіювання, оптичної мікроскопії та ізотермічної сорбції. Описано алгоритми квантово-хімічних та квантово-механічних розрахунків, а також кореляційного аналізу.

Третій розділ спрямовано на дослідження ефектів індивідуальної мембранотропної дії лікарських препаратів та їх окремих складових. Встановлено кореляцію між ступенем космо- або хаотропності водорозчинних лікарських

засобів та їх мембранотропною активністю. Висвітлені основні чинники, що визначають взаємодію гідро- та ліпофільних сполук із ліпідним бішаром. Важливим у контексті мембранної дії фармпрепаратів є висновок про утворення нової ліпідної фази у присутності лікарських речовин, адже фазовий стан біологічних мембран є суттєвим фактором регуляції внутрішньоклітинних процесів.

У **четвертому розділі** акцент зроблено на аналізі та узагальненні моделей асоціації лікарських речовин з ліпідними бішарами, сформульованих як автором роботи, так й існуючих у літературі. На основі класифікації мембранотропних ефектів низки лікарських засобів зроблено висновок про існування двох основних механізмів мембранотропної дії речовин: модифікація неполярної частини мембрани за рахунок змін вільного об'єму або реорганізація полярної частини мембрани внаслідок зміни гідратаційного профілю бішару. Запропоновано новітні феноменологічні математичні моделі взаємодії космотропних та хаотропних речовин, а також іонів з ліпідними мембранами.

П'ятий розділ описує ефекти спільної дії компонентів лікарських препаратів. Вперше запропоновано класифікацію ефектів мембранотропної активності фармпрепаратів у термінах антагонізму, синергізму, адитивності та конкуренції. Створено новітню методологію порівняння лікарських препаратів-аналогів та виокремлення внеску допоміжних речовин фармпрепаратів у загальну величину мембранотропної дії. На основі узагальнення отриманих результатів зроблено висновок про існування трьох основних видів спільної дії – пряма, непряма та відсутність взаємодії.

У **шостому розділі** розглянуто взаємодію лікарських речовин з багатокомпонентними мембранами. Наведено характеристики ліпідних мембран, що складаються з кількох ліпідних компонентів. Проаналізовано зв'язування антимікробного пептиду граміцидину S з ліпідними мембранами різного складу. Показано, що при включенні у склад бішару холестеролу спостерігається синергізм мембранотропної дії пептиду та стеролу.

Сьомий розділ присвячено кінетичним дослідженням модельних мембранних систем. Визначено величину кооперативного домену та показано, що розмір домену характеризується гіперболічною залежністю від швидкості термосканування. Запропоновано модель зміни проникності ліпідного бішару при спільному додаванні двох лікарських речовин, згідно якої неоднорідність мембрани при внесенні фармпрепаратів може бути обумовлена зсувом ліпідних молекул або зменшенням кількості вільних ліпідних комірок внаслідок сорбції лікарських засобів. На основі отриманих результатів окреслені основні чинники взаємодії компонентів лікарських засобів з модельними ліпідними мембранами.

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 25 статтях у міжнародних та вітчизняних журналах з високим рейтингом, а також **апробація** на 22 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. У розділі 3 для кількісної характеристики залежності $\Delta T_m(c)$ використовується модель адсорбції Фрейндліха. Які межі застосування цієї моделі? На стор. 100 автор вказує, що саме ця модель дає дуже високі значення коефіцієнту детермінації, однак, ніяких даних стосовно інших моделей не наведено. Чи була спроба порівняти параметри апроксимації залежності $\Delta T_m(c)$, отримані моделлю Фрейндліха, із параметрами, отриманими іншими моделями адсорбції? Якщо так, варто було привести порівняльну таблицю.

2. Не зовсім зрозумілим є вираз «параметрична відповідність», що фігурує на стор. 108. Яким математичним параметром можна виразити параметричну відповідність?
3. Який фізичний зміст мають терміни «масова» та «мольна мембранотропна активність»? На стор. 112 у табл. 3.7 автор наводить параметри мембранотропної дії амонієвих сполук та їх компонентів у мембрані ДПФХ. Для усіх речовин, зазначених у таблиці, окрім ментолу, значення параметрів a_{wt} та a_{mol} майже співпадають, у той час, як для ментолу a_{wt} та a_{mol} відрізняються у 4.25 рази. Чим можна пояснити цей факт? Якщо для інших досліджуваних речовин величини a_{wt} та a_{mol} співпадають або коливаються у межах похибки, чи не є доцільним введення одного параметру мембранотропної активності замість двох?
4. На рис. 5.2 наведено залежності змін температур основного фазового переходу та передпереходу модельних ліпідних мембран від мольної частки срібла. Чим можна пояснити спостережувану зворотню кореляцію параметрів для системи $\text{AgNO}_3 - \text{Cu}(\text{NO}_3)_2$, тоді як для інших систем було виявлено протилежний ефект?
5. Не зовсім зрозумілими є пункти 3 та 4 табл. 5.1 на стор. 148. Чому при знаках вказаних у таблиці параметрів $- - +$ перевага надається у бік катіону А, а при знаках $+ - -$ перевага надається катіону Б?
6. Робота має деякі технічні огріхи. Так, наприклад, на стор. 122 замість «...тоді як збільшення вільного об'єму відбивається у підвищенні T_m ...» має бути «...у зниженні T_m ...». На рис 5.2, б на осі ординат вказаний параметр ΔT_m , тоді як у підписі до рисунку вказаний параметр ΔT_p .
7. На мій погляд, кількість основних висновків дисертаційної роботи варто було б скоротити, а кожен висновок зробити більш інформативним та розширеним. Але це варто розглядати як побажання на майбутнє.

Проте, ці зауваження ніяк не впливають на загальну високу позитивну оцінку роботи. Дисертація Ващенко О.В. «Індивідуальні та спільні взаємодії компонентів лікарських препаратів з модельними ліпідними мембранами» 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 Ващенко Ольги Валеріївни «Індивідуальні та спільні взаємодії компонентів лікарських препаратів з модельними ліпідними мембранами» повністю відповідає вимогам Порядку присудження наукових ступенів, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України № 567 від 24.07.2013 р., а її авторка – Ващенко Ольга Валеріївна – безумовно заслуговує на присудження їй наукового ступеня доктора 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



Вісник експертно спеціалізованою вченою радою

02.03.2020 р.

Членки спеціалізованої вченої ради 064.051.13

