

ВІДГУК

офіційного опонента

на дисертаційну роботу Шамелашвілі Карини Леонідівни

«Регуляція оксидативного стресу крові щурів-пухлиноносіїв за введення протипухлинної системи реній-платина»,

поданої на здобуття наукового ступеня кандидата біологічних наук
за спеціальністю 03.00.04 – біохімія (Біологічні науки)

Актуальність теми дослідження. Такі слова, як оксидативний стрес, антиоксидантний захист, сполуки та продукти з антиоксидантною активністю, зараз «на слуху». Величезну кількість відхилень у фізіології, інфекційній патології, онкології, старінні пов'язують саме із порушенням окисно-відновного балансу у клітині, тканинах, організмі загалом. Не викликає сумніву, що наростання кількості вільних радикалів у органах-мішенях є показником запуску патологічних, нерегульованих організмом процесів. І пухлинний ріст – не виключення із цього списку.

Пошук та створення нових високоефективних та нетоксичних для організму протипухлинних препаратів – надзвичайно актуальне завдання над яким працює широке коло науковців. На сучасному етапі розвитку медицини пріоритетними завданнями практичної онкології є пошук і розробка принципово нових методичних підходів, а також удосконалення традиційних способів терапії для підвищення ефективності лікування злоякісних новоутворень. Комбінація лікарських препаратів, різних за структурою і механізмом дії, що використовуються при інтенсивній хіміотерапії, з одного боку справляє токсичний вплив, з іншого – створює умови для формування множинної лікарської стійкості. Механізми біохімічних процесів, які її зумовлюють, дуже різноманітні. Це і підвищення експресії генів трансмембранних транспортних білків, які виводять протипухлинні препарати з клітини; активація ферментів системи глутатіону, які здатні інактивувати протипухлинні препарати; зміна активності генів і білків, які контролюють процеси апоптозу пухлинної клітини (p53, сімейство Bcl-2, IAP та ін.). Долати множинну лікарську стійкість в тій чи іншій мірі можуть речовини різної хімічної структури: блокатори кальцієвих каналів, інгібітори кальмодуліну, стероїди, антибіотики, імуносупресори, транквілізатори. Однак і для них показана висока токсичність. Саме тому проблема підвищення ефективності дії протипухлинних препаратів щодо резистентних до хіміотерапії пухлинних клітин є надзвичайно актуальною.

Доведено, що як носій, в комбінації із яким може збільшуватись тривалість циркуляції протипухлинного препарату в крові і яка супроводжується підвищенням його ендоцитозу клітинами пухлини, можуть бути використані наночастки. Тобто, використання колоїдних систем підвищує ефективність хіміотерапії, оскільки відбувається оптимізація біорозподілу лікарських речовин. Пасивний транспорт колоїдних препаратів в пухлину зумовлений підвищеною проникністю капілярів та порушенням роботи лімфо-дренажної системи. Все це супроводжується проникненням і накопиченням в пухлині наночастинок, ліпосом – і, відповідно, включених в них ліків. З іншого боку відомо, що еритроцит – це клітина, редокс-стан якої віддзеркалює редокс-стан усього організму, а зміни інтенсивності процесу перекисного окиснення ліпідів і активності ферментів антиоксидантного захисту еритроцитів відображають ефективність дії протипухлинних препаратів, що впливають на інтенсивність оксидативного стресу всього організму в умовах розвитку новоутворень.

Одним із оригінальних напрямків вітчизняних хіміко-біологічних розробок є направлений синтез кластерних сполук ренію, які характеризуються антиоксидантними та

Одним із оригінальних напрямків вітчизняних хіміко-біологічних розробок є направлений синтез кластерних сполук ренію, які характеризуються антиоксидантними та протипухлинними властивостями. Металоорганічні речовини (до яких саме й належать сполуки ренію) – це перспективний клас антиканцерогенних сполук, оскільки атом(и) металу у їх складі обумовлюють значно вищий редокс-потенціал, ніж мають суто органічні молекули, а вплив на редокс-стан ракової клітини, малігнізованих тканин належить до однієї з найперспективніших стратегій протипухлинної терапії.

Виходячи із сказаного вище, дослідження впливу сполук Ренію(III) з органічними лігандами за різних форм введення на активність ферментів антиоксидантного захисту еритроцитів за розвитку звичайної та резистентної до цисплатину карциноми Герена, якому присвячена дисертаційна робота К.Л.Шамелашвілі, має важливе практичне значення, є актуальною. Особливість проведених досліджень – вивчення властивостей ряду цис- і транс-дикарбоксилатів диренію(III) з заміщеними адамантильними, індолями і ферулатними лігандами (т.з. «біологічно активними лігандами»).

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Роботу виконано згідно з планом науково-дослідної роботи кафедри біофізики та біохімії Дніпропетровського національного університету імені Олеся Гончара у рамках держбюджетних тем: «Наноліпосоми та тверді наночастки, навантажені системою Реній-Платина у моделях гепато-, нефропатій та гемолітичних анемії» (№ ДР 0113U003034); згідно з планом науково-дослідної роботи кафедри медичної біології, фармакогнозії та ботаніки ДЗ «Дніпропетровської медичної академії МОЗ України» у рамках держбюджетної теми: «Біологічні основи морфогенезу органів та тканин під впливом нанометалів в експерименті» (№ ДР 0115U004879).

Завдання дисертаційної роботи. Дослідити антиоксидантні властивості кластерних сполук Ренію з адамантильними, індолями та ферулатними лігандами, та порівняння цих властивостей з такими ж для кластерних сполук Ренію з алкільними лігандами.

Дослідити вплив різних форм та схем введення сполуки Ренію (наноліпосоми, тверді наночастки, нанобіни) окремо і разом з цисплатином на інтенсивність ПОЛ та активність СОД, КАТ і глутатіонпероксидази (ГП) крові щурів-пухлиноносіїв із карциномою Герена та карциномою Герена, резистентною до цисплатину.

Дослідити вплив цис-дикарбоксилатів диренію(III) з різними лігандами на активність системи антиоксидантного захисту еритроцитів пухлиноносіїв із резистентною карциномою Герена.

Визначити, чи мають кластерні сполуки Ренію(III) каталазну активність та чи відбувається взаємодія кластерних сполук Ренію(III) з нативною каталазою

Наукова новизна результатів дослідження (С.26) В роботі представлені результати дослідження антиоксидантних властивостей сполук Ренію з адамантильними, індолями та ферулатними лігандами. К.Л. Шамелашвілі встановлено активацію ферментів антиоксидантного захисту еритроцитів за їхнього введення щурам з карциномою Герена. Незалежно від форми введення, зокрема у вигляді ліпосом чи твердих наночасток, кластерні сполуки Ренію мають антиоксидантні властивості.

Вперше показано вплив природи органічних лігандів, розташованих в цис-положенні навколо кластерного фрагмента диренію(III), на активність ферментів антиоксидантного захисту еритроцитів. Вперше виявлена різна відповідь антиоксидантної системи захисту еритроцитів від супероксид-аніону і гідроген пероксиду у щурів-пухлиноносіїв за розвитку звичайної і резистентної карциноми після введення цитостатиків. Введення кластерної

сполуки Ренію з ферулатним лігандом активувало систему глутатіонового захисту еритроцитів, що раніше не було виявлено для щурів-пухлиноносіїв. Вперше показано каталазну активність кластерної сполуки Ренію(III) структурного типу цис- дикарбоксилатів. Вперше для металоорганічних сполук на прикладі кластерних сполук Ренію(III) показано, що їх присутність до 2,5 разів підвищує каталазну активність нативного фермента у модельній системі. Відразу – зауваження щодо порівняння каталазної активності досліджених сполук із каталазною активністю наноцерію – каталазна активність наночасток діоксиду церію невисока: його ефекти реалізуються в клітині іншими шляхами.

Практичне значення результатів дослідження. Вивчення можливості застосування синтезованих кластерних сполук ренію за умови активного пухлинного процесу, розробка схем їх введення та аналіз ефективності дозволить в майбутньому розширити спектр лікарських засобів та стратегій протипухлинної терапії. Показана перспективність створення синтетичних низькомолекулярних біоміметиків на основі кластерних сполук Ренію, які мають одночасно каталазну, супероксиддисмутазну активність та активують антиоксидантну ферментативну систему еритроцитів тварин з пухлинами. Зроблено певний внесок в методологію дослідження протипухлинних засобів, що передбачає контроль за активністю ферментів антиоксидантного захисту еритроцитів. Матеріали дисертаційної роботи використовуються у наукових дослідженнях кафедри біофізики та біохімії Дніпропетровського національного університету імені Олеся Гончара та кафедри медичної біології, фармакогнозії та ботаніки ДЗ «Дніпропетровської медичної академії МОЗ України» (підтверджено актами впровадження).

Структура та обсяг дисертаційної роботи. Робота оформлена за стандартною схемою: складається зі вступу, чотирьох розділів, висновків, двох додатків: списку публікацій за темою дисертаційної роботи та Акту впровадження. Загальний об'єм роботи – 151 с., згадується 191 літературне джерело (з них – 144 (75%) – англomовних). Робота написана змістовно, ілюстрована 23 таблицями та 16 рисунками. Дисертацію викладено українською мовою. Усі розділи оформлено відповідно до вимог щодо дисертаційних досліджень відповідно наказу МОН України від 12 січня 2017 року №40.

Анотація, яка передує основній частині роботи, складена згідно з чинними вимогами МОН України та містить дані про найбільш вагомі результати дослідження. Розділ двомовний: українською та англійською. В кінці анотації наведено перелік публікацій автора.

Вступ складається із обґрунтування актуальності теми досліджень, сформульованої мети, завдання, предмета та об'єкта дослідження, проаналізовані використані в роботі методи дослідження, визначено наукову новизну отриманих результатів, їх практичну цінність, наведено відомості про особистий внесок автора, результати біотичної експертизи, зв'язок роботи з науковими планами і темами.

У першому розділі, що є оглядом літератури, авторка розглядає сучасний рівень знань про процеси регуляції оксидативного стресу еритроцитів щурів із пухлинами за умови введення протипухлинної системи реній-платина. В ньому, насамперед, проаналізовано загальні принципи регуляції оксидативного стресу в еритроциті. Окремим підрозділом йде аналіз відомих даних щодо антиоксидантних властивостей кластерних сполук ренію з алкільними лігандами. А також розглядаються як антиканцерогенні препарати навантажені ліпосоми та наночастки. На завершення наводяться відомі на даний час відомості про роль каталази як антиоксиданта.

У другому розділі – «Матеріали і методи» – наведені структурні формули трьох структурних типів комплексних сполук Ренію з органічними лігандами: I – цис-ди- μ -карбоксилатів диренію(III), II – транс-ди- μ -карбоксилатів диренію(III), III – тетра- μ -карбоксилатів диренію(III), хімічні назви взятих у дослідження сполук. Описано стандартні методи, які були використані для отримання результатів щодо регуляції оксидативного стресу в еритроцитах чи плазмі крові щурів. В роботі використані методи для визначення рівня ТБК-активних продуктів, супероксиддисмутази, каталази, глутатіонпероксидази. Статистична обробка результатів проведена із застосуванням t -критерію Ст'юдента. Загалом в роботі використано загальноприйнятні біохімічні, фотоколориметричні, спектральні та статистичні методи.

Третій розділ – «Результати та обговорення» – присвячений саме висвітленню отриманих результатів та поділяється на три підрозділи: «Регуляція оксидативного стресу крові щурів-пухлиноносіїв за введення протипухлинної системи Реній-Платина і розвитку карциноми Герена», «Активність ферментів антиоксидантного захисту за розвитку резистентної до цисплатину карциноми Герена та введення цитостатиків» та «Вплив кластерних сполук Ренію на активність нативної каталази». Підрозділ «Регуляція оксидативного стресу крові щурів-пухлиноносіїв за введення протипухлинної системи Реній-Платина і розвитку карциноми Герена» логічно поділено на такі складові: «Вплив способу введення кластерних сполук Ренію і системи Реній-Платина на інтенсивність оксидативного стресу та активність ферментів антиоксидантного захисту за розвитку карциноми Герена», «Вплив кластерних сполук Ренію з адамантильними лігандами і системи Реній-Платина на інтенсивність процесу перекисного окиснення ліпідів та активність ферментів антиоксидантного захисту за розвитку карциноми Герена» та «Вплив кластерних сполук Ренію з ферулатними та індольними лігандами і системи Реній-Платина на інтенсивність процесу перекисного окиснення ліпідів та активність ферментів антиоксидантного захисту за розвитку карциноми Герена».

У четвертому розділі проведено узагальнення отриманих результатів роботи.

На завершення роботи авторка формулює висновки, які співвідносні до поставлених задач та наводить список використаних джерел.

Робота за об'ємом пропорційна: вступ складає 8 с., огляд літератури – 20 с., матеріали і методи – 13 с., власне результати – 45 с., узагальнення – 7 с., висновки – 2 с., список використаних джерел – 22 с.

Основні положення, що узагальнюють результати, отримані в дисертаційній роботі. Вперше показано, що незалежно від форми введення дихлоротетра- μ -ізобутиратодиренію(III) (нанолипосоми, тверді наночастки, змішані липосоми, змішані тверді наночастки) окремо і разом з цисплатином, поряд із антиканцерогенною дією спостерігається зменшення інтенсивності оксидативного стресу (на 41-83%) та збільшення активності супероксиддисмутази (на 130-270%) у порівнянні з групою експериментальних тварин пухлиноносіїв.

Природа органічних лігандів, розташованих в цис-положенні навколо кластерного фрагмента диренію(III), впливає на активність ферментів антиоксидантного захисту еритроцитів: наявність адамантильних, індольних і ферулатних лігандів супроводжується 1,5-кратним зростанням активності каталази еритроцитів щурів-пухлиноносіїв у порівнянні з контролем на відміну від впливу сполук ренію(III) з алкільними лігандами, введення яких призводить до зниження активності каталази.

Введення біс-диметилсульфоксид-цис-тетрахлороди- μ -ферулатодиренію(III) у різних формах окремо та разом з цисплатином (на відміну від ведення інших ренієвих сполук) супроводжувалось 5-кратною активацією глутатіонпероксидази еритроцитів щурів-пухлиноносіїв у порівнянні з контролем, що може свідчити про особливий вплив цієї сполуки на систему глутатіонового захисту та пояснити частково її ефективні антиканцерогенні властивості.

Вперше показано, що розвиток резистентної до цисплатину карциноми Герена супроводжується підвищенням активності супероксиддисмутази (у 5 разів) та каталази (на 40%) еритроцитів у порівнянні з еритроцитами контрольних тварин на відміну від еритроцитів щурів із чутливою до цисплатини карциномою Герена, де активність цих ферментів гальмується, що може певним чином зумовлювати феномен резистентності.

Показано різний відгук системи антиоксидантного захисту еритроцитів тварин із чутливою і резистентною до цисплатини карциномою Герена на введення цитостатиків, який полягає у різному ступені активації ферментів антиоксидантного захисту.

Цис-дикарбоксилати диренію(III) мають власну каталазну активність, яка досягає 40% у порівнянні з нативною каталазою, що може бути платформою для створення біоміметиків ферментів антиоксидантного захисту.

Каталаза і кластерні сполуки Ренію (III) утворюють комплекс, який здійснює розклад гідроген пероксиду у 2-4 рази ефективніше, ніж нативна каталаза. В роботі виявлений ефект пояснюється можливим приєднанням ренієвої сполуки до молекули ферменту без порушення конформації глобули апоферменту і структури залізо-порфіринового активного центру.

Повнота викладу результатів дослідження у наукових працях

Результати роботи досить повно представлені у спеціалізованих виданнях для ознайомлення наукового загалу: опубліковано 5 праць у фахових виданнях України: 2 – у Віснику ДНУ (2011 рік), 2 – у Віснику проблем біології і медицини (2017, 2018 рр.), одну – у Віснику ХНУ (2013 р.). Дві роботи – у 2012 та 2016 рр. – опубліковано в УБЖ (входить до наукометричних баз даних). Протягом 2008-2015 рр. опубліковано 15 тез доповідей. Результати апробовано (очна форма участі) на 6 конференціях у Києві, Донецьку, Дніпропетровську, Львові.

Ступінь обґрунтованості наукових положень та висновків, сформульованих у дисертації. Дисертантка обізнана зі сучасним станом проблеми, що досліджувалась: у списку використаних джерел наведено цілий ряд глибоких оглядових робіт за тематикою, які лягли в основу огляду літератури.

Отримані в роботі висновки ґрунтуються на аналізі отриманих результатів, а вірогідність результатів зумовлена достатньою (відповідно до вимог Конвенції) кількістю експериментальних тварин у групі, використанням адекватних методів дослідження.

Дискусійні положення та зауваження щодо змісту і оформлення дисертації.

Щодо подання матеріалу. В огляді літератури роль каталази як антиоксиданта розглянуто у останньому підрозділі, тоді як логічно його було б дати відразу після першого підрозділу, присвяченого загальним принципам регуляції оксидативного стресу в еритроциті.

Зважаючи на вимоги щодо гуманного ставлення до тварин, зазвичай скринінгові дослідження нових сполук проводять в умовах *in vitro*, а тільки після отримання такого підтвердження активності сполук їх випробовують на тваринах. Оскільки частина із досліджених у роботі сполук має власну антиоксидантну активність (за вже опублікованими літературними даними), то можливо логічніше було б спочатку теж розглянути їх здатність до каталазо-подібних ефектів *in vitro*, а тоді вже вивчати їх ефективність на тваринах?

Щодо грамотності викладу матеріалу. На жаль, текст дисертації багатий на велику кількість стилістичних, граматичних помилок, неузгодженості у відмінках, русизмів. Немає ком там, де вони потрібні та є там, де вони зайві, немає крапок в кінці речення.

Вибрані стилістичні огріхи: «Модуляція клітинних сигнальних шляхів антиоксидантами може вплинути позитивно на виникнення і ріст новоутворення.» (С.37), чи «почверний зв'язок, який відповідає за антирадикальні та антиоксидантні властивості» (С.67) – зв'язок не може ні за що відповідати.

Окрім того, при написанні роботи йшов активний процес творення нових словосполучень, як от: «редокс-статут всього організму», «гемолизат крові», «дистилірована вода», «у киплячій водянній лазні» (С.58), використання в роботі словосполучення «комбінаційна терапія» (12 100 посилань) проти загальноновживаного «комбінована терапія» (2 320 000 посилань), та ін.

Вважаю також за необхідне висловити свою думку щодо назви хімічного зв'язку кластерних сполук диренію, яку використано в роботі та публікаціях: щодо самого слова «почверний». У відповідь на мій запит співробітники Інституту української мови дали роз'яснення, що зв'язок може мати назву – якщо за основу брати латинь – бінарний (лат. *binarius* - II), тернарний (лат. *ternarius* – III), кватрарний (лат. *quatrarius* – IV), або якщо використовувати українську мову, то – подвійний, потрійний, почетвірний, а не «почверний зв'язок» (загалом у тексті), чи навіть «почварний зв'язок» (С.112). Те, що в Україні не затверджена номенклатура хімічних назв не звільняє нас від відповідальності старанно підходити до їх використання відповідно до діючої граматики української мови.

Щодо викладу інформації. Розділ огляд літературних джерел містить багато неточностей, чи неакуратностей у цитуванні. Наприклад, цитується глобальне положення, яке підтверджується фрагментарною публікацією (С.30-31, С.33, посилання 139) чи не відповідає тексту (С.32, посилання 171). І навпаки: наводяться конкретні дані, а посилання – на огляд (С.35, посилання 95). Авторка пише про «Чисельні роботи з вивчення активності ензимів антиоксидантного захисту еритроцитів при різних патологіях, узагальнені в огляді [136]», а це посилання на прикладну медичну публікацію. У тексті огляду використовується ілюстративний матеріал без посилань на першоджерело (С.31, Рис.1).

Кілька прикладів.

«...нано-носії є ідеальними об'єктами для доставки мало-водорозчинних агентів в бажане місце [117] Lipinsky, C. A. Drug-Like Properties and the Causes of Poor Solubility and Poor Permeability // J. Pharmacol. Toxicol. Methods. 2000.» – про наноносії у статті не йдеться.

«Більшість АФК генеруються при перенесенні електронів на молекулярний кисень в дихальному ланцюзі, який розташований в мембранах мітохондрій [Pirmohamed T., Dowding J., Singh S. Nanoceria exhibit redox state-dependent catalase mimetic activity // Chem. Commun (Camb). 2010. Vol. 46. P. 2736–2738.]» – цитування неадекватне, оскільки стаття про конкретний об'єкт – наночастки діоксиду церію.

«Резистентна до цисплатину карцинома Герена є зручною моделлю для вивчення біохімічних особливостей організму за розвитку хеморезистентного новоутворення [Кулик Г.И., Пивнюк В.М., Носко М.М., Тодор И.Н., Чехун В.Ф. Липосомальные препараты: путь к преодолению лекарственной устойчивости к цисплатину // 2009. Онкология. Т.11, №1. С.76-80.]. В списку літератури стаття цитується англ. мовою, тоді як вона опублікована на російській мові і може бути цитована в оригіналі (С.41, посилання 111). На жаль, наведена стаття присвячена не обґрунтуванню зручності/адекватності карциноми Герена як моделі для вивчення біохімічних особливостей за пухлинного росту, а є в основному оглядовою,

присвяченою розгляду ефективності застосування ліпосомальних препаратів, а карцинома Герена у ній загалом згадується 5 разів, з них двічі – в резюме, один раз – у списку літератури (назва статті) і двічі – в описі власних спостережень. Те, що це публікація наукової групи В.Ф.Чехуна в журналі Онкологія не є підставою для висновку, що «...карцинома Герена є зручною моделлю...».

Є місця з глобальними висновками, які підкріплюються посиланням на фрагментарні роботи: «До антиоксидантних внутрішньоклітинних ферментів відносяться: супероксиддисмутаза (СОД), що здійснює інактивацію супероксидного радикала, каталаза (КАТ), що розкладає гідрогенпероксид, ферменти системи глутатіону [25, 138, 157]». (С.34) Посилання на власні тези та дві вузькоспеціалізовані статті.

Твердження, що «біядерне угруповання з атомів Ренію – як основний компонент молекули характеризується низькою токсичністю» чи що «сполуки ренію є нетоксичними» (С.36), не підкріплено жодним посиланням на роботи, які б дозволили зробити такий висновок.

Неконкретне вживання слова антиоксиданти приводить до плутанини у сприйнятті тексту. Наприклад, «Сполуки Ренію з почверним зв'язком, таким чином, відносяться до нового класу антиоксидантів – δ -антиоксидантів, на відміну від загальновідомих π -антиоксидантів. Біологічні ефекти цих сполук, на нашу думку, вивчено недостатньо. У сучасній антираковій терапії відбувається переосмислення ролі антиоксидантів. Зокрема, вважається, що їх функція пов'язана не тільки зі здатністю видаляти шкідливі вільні радикали, але і модулювати клітинні сигнальні шляхи [Mates J. M., Perez- C. Gomez, De Castro I. N. Antioxidant enzymes and human diseases //Clin. Biochem. 1999].» Тобто мова йде про синтетичні антиоксиданти, тоді як посилання – на ферменти антиоксидантного захисту.

Зауваження щодо рисунків і таблиць. У підписі до Рис.1.2 не вказано яким чином отримані наведені зображення. У Рис. 1.3. надано посилання на роботу Bartoszek M., Suákowski W. (2006), але Рис.1.3.б не тотожний тому, який наведено у публікації, яку ще й процитовано неповно. У Табл.2.3. не прописана розмірність об'єму зразка трихлороцтової кислоти, у Табл.3.1 невірно підписана група, що отримувала цисплатину на фоні карциноми Герена. У розділі «Матеріали і методи» авторка згадує правила «Європейської конвенції захисту хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» не даючи посилання на власне текст Конвенції. Не вказано скільки тварин загалом було використано для проведення усього комплексу досліджень.

Висловлені дискусійні положення та зауваження не применшують актуальність та важливість роботи, проведеної К.Л. Шамелашвілі. Загалом, по суті це цікава й корисна робота, яка ставить нові запитання, що вимагають поглибленого вивчення механізмів реалізації виявлених протипухлинних ефектів кластерних сполук ренію з платиною, усього спектру їх антиоксидантної активності.

Під час рецензування роботи виникли такі запитання:

1. За результатами проведеного дослідження зроблено висновок, що «наявність адамантильних, індольних і ферулатних залишків сприяє збільшенню активності каталази еритроцитів шурів-пухлиноносіїв майже на 50% у порівнянні з контролем на відміну від впливу сполук Ренію(III) з алкільними лігандами, введення яких призводить до зниження активності каталази». Яким чином відрізнялись ефекти кластерних сполук диренію з вказаними лігандами (адамантильними, індольними і ферулатними) та активність власне лігандів? Наприклад, ферулової кислоти, яка, як відомо, є високоактивною сполукою, що реалізує дію в системі кровообігу? Чи може авторка навести дані щодо вивчення впливу

власне адамантильної, індольної і ферулової структури на активність каталази? Можливо, отримані в дисертаційній роботі результати суттєво залежать саме від наявності цих «біологічно активних» (так їх охарактеризовано у огляді літератури) лігандів, які будуть проявляти таку ж активність і за присутності кластерних сполук іншої хімічної природи?

2. Чим зумовлена встановлена в роботі вибірковість дії цис-ди- μ -карбоксилатів диренію із збільшенням довжини алкільного радикалу підвищувати активність СОД (С.40)? Який механізм реалізації вказаного ефекту?

3. Поясніть, будь-ласка, твердження: «регуляція оксидативного стресу крові шурів-пухлиноносіїв кластерними сполуками Ренію відбувається, в першу чергу, за допомогою унікального почверного зв'язку, здатного до гасіння радикальних реакцій» (С.76). Обґрунтування цього твердження немає в роботі та немає посилань на роботи, якщо це твердження – «про регуляцію оксидативного стресу за допомогою почетвірного зв'язку, здатного до гасіння радикальних реакцій» – уже було доведене раніше.

4. Наведіть, будь-ласка, 2-3 літературних джерела, де є класифікація антиоксидантів на π -; δ -антиоксиданти. Які ще інші класи входять до неї? Наведіть 3-4 представники кожного класу.

Відповідність дисертації вимогам департаменту атестації кадрів вищої кваліфікації та ліцензування МОН України. Дисертаційна робота К.Л. Шамелашвілі «Регуляція оксидативного стресу крові шурів-пухлиноносіїв за введення протипухлинної системи реній-платина», представлена на здобуття наукового ступеня кандидата біологічних наук є завершеною науково-дослідною працею та відповідає спеціальності 03.00.04 – біохімія. Наведені матеріали наукових досліджень, положення та висновки продумані і викладені дисертанткою послідовно, за загальноприйнятим для подібних робіт науковим стилем. За змістом, обсягом, актуальністю теми, рівнем проведених досліджень, науковою новизною, практичним значенням дисертаційна робота Шамелашвілі Карини Леонідівни відповідає вимогам пп. 9, 11, 12 «Порядку присудження наукових ступенів», затверджені Постановою Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013 р. № 567 та може бути рекомендована до офіційного захисту на здобуття наукового ступеня кандидата біологічних наук за спеціальністю 03.00.04 – біохімія.

Офіційний опонент

Старший науковий співробітник
відділу проблем інтерферону і імуномодуляторів
Інституту мікробіології і вірусології
ім.Д.К.Заболотного НАН України,
кандидат біологічних наук,
старший дослідник



Н.М.Жолобак

ПІДПИС
ПОСВІДЧУЄТЬСЯ
ст. інспектор канцелярії



Безпечна В.О.