

ВІДГУК

*офіційного опонента на дисертаційну роботу Здоревського Олексія
Олександровича "Конкурентна взаємодія молекул пероксиду водню та
води з центрами впізнавання макромолекули ДНК",
представленої на здобуття наукового ступеня кандидата фізико-
математичних наук за спеціальністю 01.04.02 - теоретична фізика.*

Застосування методів фізики для дослідження механізмів функціонування біологічних систем є перспективним напрямком сучасної фундаментальної та прикладної науки. Зокрема, такі дослідження мають велике значення для розвитку новітніх методів терапії онкологічних захворювань. Одним із найбільш перспективних методів боротьби з онкологічними захворюваннями є іонна терапія, де для лікування пацієнтів використовуються прискорювачі важких іонів. Завдяки так-званому ефекту Брегга, більша частина енергії, яку пучок віддає середовищу, є локалізованою в обмеженій області простору на певній відстані від поверхні тіла. Залишаючи основну частину живого організму неушкодженою, цей ефект ставить іонну терапію на щабель вище від інших видів радіаційної терапії. У зв'язку з цим, даний метод надзвичайно бурхливо розвивається: по всьому світу побудовано велику кількість прискорювачів, на яких проходить лікування хворих. Одночасно, для підвищення ефективності лікування, проводяться теоретичні та експериментальні дослідження дії пучків важких іонів на біологічне середовище. Поглибленому розумінню фізичних процесів, які мають місце під час іонної терапії присвячена дисертація Здоревського О.О.

Загальновідомим механізмом деактивації онкологічних клітин під час іонної терапії вважаються двониткові розриви ДНК під дією активних продуктів радіолізу - вільних радикалів та вторинних електронів. Проте, внаслідок нетривалого часу життя вказаних продуктів, а також низької

імовірності двониткових розривів, доцільним є пошук інших механізмів деактивації ДНК.

В дисертаційній роботі запропоновано механізм блокування активності ДНК за допомогою найбільш довгоживучих продуктів радіолізу - молекул пероксиду водню (H_2O_2). Він полягає в тому, що молекула пероксиду водню може взаємодіяти з активними донорно-акцепторними групами макромолекули ДНК, і, як результат, заблокувати процеси передачі генетичної інформації в ракових клітинах. Оскільки генетичний апарат клітини (і макромолекула ДНК зокрема) функціонує в водному середовищі, пероксид водню фактично конкурує з молекулами води за взаємодію з атомними групами ДНК.

Метою дисертаційної роботи Здоревського О.О. було дослідження можливості формування стійких комплексів молекул пероксиду водню з центрами впізнавання макромолекули ДНК: фосфатними групами та нуклеїновими основами.

У першому розділі дисертації проведено детальний аналіз теоретичних та експериментальних даних з дослідження фізичних процесів, що мають місце під час проходження пучка важких іонів крізь біологічне середовище. Досліджено етапи радіолізу води, а також проаналізовано співвідношення концентрацій продуктів радіолізу на кожному з цих етапів.

У другому розділі описано методику обчислень. Детально пояснено суть методів атом-атомних потенціальних функцій, а також квантово-механічного підходу. Показано, що для простих комплексів, що складаються з молекул H_2O та H_2O_2 ці методи дають близькі результати, які також узгоджуються із попередніми дослідженнями.

У третьому розділі дисертаційної роботи досліджено взаємодію молекул пероксиду водню та води з центрами неспецифічного впізнавання ДНК — зарядженими групами PO_4^- . Показано, що молекула пероксиду водню може зв'язуватись з фосфатною групою сильніше за молекулу H_2O , і, відповідно, накопичуватися поблизу подвійної спіралі.

У четвертому розділі дисертаційної роботи проаналізовано можливість комплексоутворення молекул пероксиду водню та води з нуклеїновими основами аденіном, тиміном, гуаніном та цитозином. Розглянуто випадки окремих нуклеїнових основ, а також пар аденін-тимін та гуанін-цитозин. Знайдено такі конфігурації пар, стабілізованих молекулою пероксиду водню, формування яких може заблокувати процес так званого «анзіпінгу» - розкриття пар нуклеїнових основ під дією зовнішньої сили.

У п'ятому розділі показано, що методи мікрomanipулювання окремою молекулою можуть бути використані для експериментальної перевірки можливості блокування молекулами пероксиду водню процесу послідовного розкриття пар нуклеїнових основ ДНК під дією зовнішньої сили.

Найбільш вагомими науковими результатами, які були одержані Здоревським О.О. у його дисертаційній роботі, є такі:

1. Запропоновано можливий механізм блокування атомних груп макромолекули ДНК молекулами пероксиду водню.

2. Показано, що молекула пероксиду водню може утворити стійкі довгоживучі комплекси з фосфатною групою ДНК, а також з нуклеїновими основами. Знайдено просторові конфігурації пар нуклеїнових основ, процес розкриття яких може бути заблокований внаслідок взаємодії з молекулами пероксиду водню.

3. Запропоновано метод експериментальної перевірки блокування молекулами H_2O_2 процесу розкриття пар нуклеїнових основ макромолекули ДНК під дією зовнішньої сили, який полягає в проведенні експериментів з анзіпінгу за допомогою методів мікрomanipулювання структурою подвійної спіралі ДНК.

Усі основні наукові результати дисертаційної роботи Здоревського О.О. були отримані вперше. Наукові висновки, що наведені у дисертації, є обґрунтованими і достовірними. Отримані у дисертації результати мають важливу практичну цінність для розуміння механізмів дії пучків важких іонів на біологічне середовище. За матеріалами дисертаційної роботи було

опубліковано 5 статей у відомих міжнародних фахових виданнях, які повністю відображають зміст роботи. Результати дисертації доповідались також на 11 міжнародних та вітчизняних конференціях.

Аналіз дисертаційної роботи Здоревського О.О. показав, що поряд з безсумнівним позитивним враженням, до неї можна зробити **певні зауваження**, які скоріше слід розглядати як побажання для подальших досліджень в цьому напрямку:

1. В роботі розраховується взаємодія молекул пероксиду водню та води з окремими атомними групами макромолекули ДНК на рівні нуклеотидів. Проте не враховуються ефекти, пов'язані зі зміною структури макромолекули ДНК у вигляді подвійної спіралі, такі як так звана «стекінг-взаємодія», що виникає між сусідніми азотистими основами в одному ланцюзі.

2. У виконаних розрахунках не враховуються ефекти зміни таких параметрів середовища, як температура, концентрація пероксиду в розчині, продукти ядерної фрагментації.

3. У подальших роботах було б бажано розглянути особливості поведінки коефіцієнта поверхневого натягу для досліджених в дисертації об'єктів, які можуть виявитися важливими для інтерпретації експериментів та медичних (в тому числі онкологічних) застосувань процесів, що відбуваються при взаємодії важких іонів з біологічними обмеженими рідинами та рідинними розчинами (див., наприклад, K.V.Cherevko, L.A.Bulavin, L.L.Jenkovsky, V.M.Sysoev, F.S.Zhang, Evaluation of the curvature-correction term from the equation of state of nuclear matter, Phys. Rev. **C90** (2014) 017303; A.V.Chalyi Surface tension in bulk and bounded liquids, **288** (2019) 110873).

Вказані зауваження не ставлять під сумнів основні положення, висновки і наукову новизну дисертаційної роботи. У дисертаційній роботі вирішено важливе наукове завдання - перевірено можливість реалізації механізму деактивації макромолекули ДНК молекулами пероксиду водню під час іонної терапії, що може мати важливе практичне застосування при плануванні лікування онкологічних захворювань за допомогою пучків важких іонів.

Дисертаційна робота Здревського О.О. "Конкурентна взаємодія молекул пероксиду водню та води з центрами впізнавання макромолекули ДНК" є завершеною науковою працею з актуальної теми, містить наукову новизну, має практичну цінність і відповідає усім вимогам щодо кандидатських дисертацій. Автореферат повністю відображає її зміст, дисертація відповідає спеціальності 01.04.02 - теоретична фізика, а сам автор без сумніву заслуговує присудження наукового ступеня кандидата фізико-математичних наук.

Офіційний опонент -

завідувач кафедри медичної і біологічної фізики та інформатики
Національного медичного університету імені О.О. Богомольця,
член-кореспондент Національної академії педагогічних наук України,
заслужений діяч науки і техніки України,
доктор фізико-математичних наук, професор


Чалий О.В.

Підпис проф. Чалого О.В засвідчую:

Вчений секретар

Національного медичного університету

імені О.О. Богомольця



Паливода Р.С.