

РІШЕННЯ

спеціалізованої вченої ради про присудження ступеня доктора філософії

Разова спеціалізована вчена рада Інституту молекулярної біології і генетики Національної академії наук України, м. Київ (наказ № 186-ос від 21.11.2023 р.), прийняла рішення про присудження ступеня доктора філософії в галузі знань 09 Біологія на підставі прилюдного захисту дисертації «Ідентифікація генетичних та епігенетичних змін при світлоклітинній карциномі нирки людини для розробки підходів неінвазивної діагностики захворювання» за спеціальністю 091 Біологія « 23» січня 2024 року.

Онищенко Катерина Вікторівна, 1993 року народження.

Освіта вища. У 2016 році закінчила ННЦ «Інститут біології та медицини» Київського національного університету імені Тараса Шевченка, спеціальність лабораторна діагностика біологічних систем.

В 2016 році вступила в аспірантуру Інституту молекулярної біології і генетики за Освітньо-науковою програмою підготовки докторів філософії за спеціальністю 091 Біологія. З серпня 2023 і до тепер – провідний інженер лабораторії біосинтезу нуклеїнових кислот відділу функціональної геноміки Інституту молекулярної біології і генетики НАН України.

Дисертацію виконано на базі лабораторії біосинтезу нуклеїнових кислот відділу функціональної геноміки Інституту молекулярної біології і генетики НАН України у період з 2016 по 2020 рр.

Науковий керівник - Скрипкіна Інесса Яківна, кандидат біологічних наук, старший науковий співробітник, завідувачка лабораторії біосинтезу нуклеїнових кислот.

Здобувачка має 32 наукових праці за темою дисертації. Серед них 8 статей у наукових виданнях, 1 патент і 23 тези доповідей у збірках вітчизняних та зарубіжних міжнародних наукових конференцій; 2 з опублікованих статей входять до видань з міжнародної наукометричної бази Scopus і представлені у електронній базі даних медичних і біологічних публікацій PubMed, створеній на основі розділу «біотехнологія» Національної медичної бібліотеки США: «Experimental oncology» та «Disease Markers». Міжнародне видання «Disease Markers» відноситься до публікацій з квартілю Q1 і також індексоване у Web of Science.

Статті у наукових фахових виданнях:

1. Skrypkina I., Tsyba L., Onyshchenko K., Morderer D., Kashparova O., Nikolaienko O., Panasenko G., Vozianov S., Romanenko A., Rynditch A.V. Concentration and Methylation of Cell-Free DNA from Blood Plasma as Diagnostic Markers of Renal Cancer. Disease markers 08/2016; 2016(14). DOI:10.1155/2016/3693096.
2. Дубровська Г.В., Онищенко К.В., Перета Л.В., Кашпарова О.В., Григоренко В.М., Скрипкіна І.Я. Мікросателітні зміни та метилування гена RASSF1 у хворих на нирково-клітинний рак. Фактори експериментальної еволюції організмів». 2018, 23, с.192-196. DOI: <https://doi.org/10.7124/FEEO.v23.1013>
3. Онищенко К.В., Григоренко В.М., Перета Л.В., Сербай Ю.Р., Войціцький Т. В., Скрипкіна І.Я. Генетичні та епігенетичні зміни гена VHL у пухлинах світлоклітинного раку нирки. Фактори експериментальної еволюції організмів, 2019, 24, С. 221-226. DOI: <https://doi.org/10.7124/FEEO.v24.1105>
4. Скрипкіна І.Я., Онищенко К.В., Герасимчук Д.О., Анопрієнко О.В., Арешков П.О. Аналіз експресії міРНК hsa-miR-30a-5p та hsa-miR-200c-3p у пухлинах головного мозку. Фактори експериментальної еволюції організмів: 2019. – Т.24. – С. 227-232. DOI: <https://doi.org/10.7124/FEEO.v24.1106>.

5. Onyshchenko K.V., Voitsitskyi T.V., Grygorenko V.M., Saidakova N.O., Pereta L.V., Onyshchuk A.P., Skrypkina I.Ya. Expression of micro-RNA hsa-miR-30c5p and hsa-miR-138-1 in renal cell carcinoma. *Exp Oncol.* 2020;42(2):115-119. DOI: [10.32471/exp-oncology.2312-8852.vol-42-no-2.14632](https://doi.org/10.32471/exp-oncology.2312-8852.vol-42-no-2.14632).
6. Скрипкіна І.Я., Онищенко К.В., Кашпарова О.М., Григоренко В.М., Перета Л.В., Онищук А.П., Вікарчук М.В., Банас О.О. Визначення статусу метилування генів LRRC3B, RASSF1A, APC на позаклітинній ДНК та ДНК пухлини хворих із нирково-клітинним раком. *Здоров'є чоловіка*, 2015, 53 (2), 166-170.
7. Онищенко К.В., Дубровська Г.В., Смаль М.П., Никитченко Н.В., Григоренко В.М., Вікарчук М.В., Ролевич А.И., Гончарова Р.И., Скрипкіна І.Я. Інактивація гена онкосупресора CDKN2A у злоякісних новоутвореннях нирки та 7 сечового міхура. *Анотований збірник проектів спільного конкурсу ДФФДБРФФД - Академперіодика*, 2018, с. 79-83
8. Дубровська Г.В., Онищенко К.В., Перета Л.В., Григоренко В.М., Скрипкіна І.Я. Діагностичне та прогностичне значення гена *rassf1* у хворих на нирково-клітинний рак. *Урологія*, 2018 (87), 22 (4), с 24-28, DOI: [10.26641/2307-5279.22.4.2018.152471](https://doi.org/10.26641/2307-5279.22.4.2018.152471).
Особистий внесок здобувача – аналіз літературних джерел, планування експериментів, визначення втрати гетерозиготності STR-маркерів, асоційованих з геном RASSF1, статистична обробка результатів.

У дискусії взяли участь голова і члени спеціалізованої вченої ради:

Філоненко Валерій Вікторович, доктор біологічних наук, професор, член-кореспондент НАН України, завідувач відділу сигнальних систем клітини Інституту молекулярної біології і генетики НАН України. Оцінка позитивна без зауважень.

Півень Оксана Олександрівна, доктор біологічних наук, професор, провідний науковий співробітник відділу генетики людини Інституту молекулярної біології і генетики НАН України. Оцінка позитивна із зауваженнями та запитаннями.

В тексті дисертації зустрічаються деякі невдалі вислови, так:

1. Стор. 31 та 111 – говориться про дослідження в даній роботі про «популяції хворих на рак нирки України». Краще було б говорити про «групу хворих з української популяції», як це написано на сторінці 30.
2. Стор. 34 – В назві Таблиці 2.4 «мікроРНК» написано з помилкою, окремо «мікро РНК»
3. Стор. 92, – в підпису рисунку 3.5 в назві мікроРНК hsa-miR-200a-3p відсутня приставка «hsa». Хоча це не є суттєвою помилкою, адже раніше при описі вибору мікроРНК вказувалося, що це мікроРНК людини (*Homo sapiens microRNA*), проте в тексті легше сприймати уніфіковане написання назв. Подібні описки зустрічаються і в назвах інших мікроРНК на стор.96 (miR-30a-5p) та стор.97 (miR-30a-5p, miR-138-1 та miR-200a-3p).
4. В деяких місцях поряд з правильним написанням «умовно-здорової тканини» зустрічається невдале написання «умовно-нормальні тканини» (стор 32, 69, 87, 88, 92, 93, 96, 97, 99, 101, 105, 106, 108, 112, 113, 124,128, 129, 131-133, 137, 139, 157).
5. Стор.140 – «Рис. 3.40. Порівняння відсотка метильованих CpG-острівців промоторів генів на геномній ДНК пухлин і пкДНК плазми крові хворих у зразках...» - не вказано хворих на який тип раку, скННК чи НКК. Очевидно, як вказано вище у описи, скННК, але краще для сприйняття вказувати це у підпису до рисунку. 5
6. Так само на Стор. 122 – «Рис. 3.24. Результати ROC-аналізу індексу цілісності позаклітинної ДНК, виділеної з плазми крові пацієнтів з (n =50)» - пропущено уточнення з плазмі крові пацієнтів якого саме типу раку, хоча з тексту и з попередніх рисунків можна зрозуміти що «пацієнтів з скННК»
7. У Таблицях Додатків (Таблиця Г.1, Таблиця Е.1, Таблиця Ж.1) відсутні «Примітки» під таблицею з розшифровками що означають дані «0» або «1» або «NA», пусті клітинки - швидше за все «наявність або відсутність або невизначеність параметру, параметр не визначався», як це прийнято позначати у публікаціях, але це бажано було додати для кращого розуміння представлених даних.

Питання до автора дисертаційної роботи:

1) В даному дослідженні ви запропонували низку біомаркерів для неінвазивної діагностики світлоклітинного раку нирки. Скажіть, будь ласка, чи ці маркери є специфічними тільки для раку нирки?

2) В даній роботі представлено результати по визначенню мікроРНК в пухлинах. Чи плануєте Ви продовжити роботу по визначенню експресії запропонованих вами для діагностики світлоклітинної карциноми нирки мікроРНК і в плазмі крові? Адже, судячи з отриманих результатів, вони є хорошими кандидатами для доповнення неінвазивної тест-системи.

Геращенко Ганна Володимирівна, доктор біологічних наук, старший науковий співробітник, провідний науковий співробітник відділу молекулярної онкогенетики Інституту молекулярної біології і генетики НАН України. Надала позитивну рецензію із зауваженнями: слід звернути увагу на оформлення дисертаційної роботи та виправити численні друкарські помилки у тексті.

1. Змінити фразу «показано комплекс порушень пухлин карциноми нирки, що зустрічаються в українській популяції хворих» – краще було б написати про «групу хворих з української популяції», стор. 31 та 111.

Результати:

1. Перевірити та співставити результати де тільки нирково-клітинні карциноми, а де світлоклітинні карциноми нирки, а де пацієнти з новоутвореннями нирки (рис.3.21).

2. Рис.3.20, 3.21- вісь У – метилУвання.

3. Зустрічаються невдалі вирази «умовно здорової тканини», «нормальні донори».

Тканини є «умовно-нормальними», а донори – «здоровими».

4. У Таблиці 3.7 не ясно що за показники для параметра X^2 ?

У додатках:

5. Додаток В. Назва Таблиці В.1 «Розподіл пацієнтів з раком нирки за віком та стадією розвитку хвороби» - це клініко-патологічні характеристики зразків пацієнтів. Крім того у зразка 1 дивна стать пацієнта «1» - мабуть це ступінь

диференціювання за Фурман. Крім того ніде немає пояснення скорочення, що таке «RCC».

6. Додаток Г – під таблицею необхідно дати підпис «Примітки» та в них додати що означають дані «0» або «1» - швидше за все наявність або відсутність метилювання. І в таблиці не повинно бути порожніх клітин.

7. Внести до ПЕРЕЛІКУ УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ: AUC, LHR+, LHR-

8. При Продовженні таблиці Д.1 не треба знову повторювати назву таблиці.

9. Додати Примітку до Додатку Е – з описом що є що та прибрати порожні клітини. Вищенаведені недоліки не знижують наукову цінність дисертаційної роботи.

Питання до дисертантки:

1. Як Ви вважаєте, чи змінюється метилювання пухлино-асоційованих генів під час прогресії пухлин?

2. Чи можна вважати, що зміни експресії мікроРНК, що були визначені у пухлинах світлоклітинної карциноми нирки будуть специфічними тільки для цієї патології?

3. На Вашу думку, з огляду на ваш досвід в цій роботі по визначенню біомаркерів ранньої діагностики скННК, чи можна, в перспективі, знайти найбільш специфічні показники, що можна буде використовувати у якості маркерів карциноми нирки, як це розроблено Epigenomics (Epi proColon) для визначення колоректального раку?

Гарманчук Людмила Василівна, доктор біологічних наук, професор кафедри екології та зоології ННЦ «Інститут біології та медицини» Київського національного університету імені Тараса Шевченка; надала позитивний відгук із зауваженнями та запитаннями:

1. Зауваження до 1 розділу дисертації: ... варто було б зазначити в кінці даного розділу щодо необхідності удосконалення існуючих тест-систем і, зокрема, з використанням неінвазивних методів за допомогою легкодоступного біоматеріалу такого як сеча, сироватка/плазма крові чи лімфа пацієнтів.

2. Зауваження до Розділу «Матеріали і методи»:

- Підпис до таблиці 2.1 звучить некоректно «Медичні дані хворих з раком нирки – загальні клініко-патологічні характеристики», можливо варто було б зазначити «Клініко-лабораторна характеристика хворих на рак нирки»

- За якими параметрами було охарактеризовано умовно-нормальну тканину хворих з раком нирки?

3. Зауваження та питання до Розділу «Результати експериментальних досліджень»:

- Таблиця 3.1 підписана некоректно «Гени, задіяні у процесах канцерогенезу, що можуть регулюватися обраними мікроРНК»;

- рис. 3.1 варто було б Електрофореграма розділення РНК у денатуруючих умовах;

- Таблиця 3.3 Детекція втрати гетерозиготності по STR-маркерам у пацієнтів з тяжким перебігом нирково-клітинного раку;

- В одному із заключень зазначено: «Отримані нами дані показують, що вміст високомолекулярної пкДНК в плазмі крові пацієнтів з раком нирки більший, ніж в плазмі крові здорових донорів і підтверджують теорію про некротичне походження пкДНК» - Поясніть, що це за теорія? І яке тоді походження високомолекулярної пкДНК в здорових донорів?

Досенко Віктора Євгеновича, доктор біологічних наук, професор, завідувач відділу загальної та молекулярної патофізіології Інституту фізіології ім. О. О. Богомольця НАН України, надав позитивний відгук із зауваженнями та запитаннями:

1. Незрозуміло, який параметр за результатами дослідження є найбільш інформативним? Визначати рівень позаклітинної ДНК, мікроРНК чи втрату гетерозиготності? Що, на думку дослідниці, знайде застосування в практичній медицині?

2. Чи дозволяють параметри, що вимірювалися побачити патогенетичні ланцюжки при цьому захворюванні чи за його прогресування? Іншими словами, чи мають біомаркери функціональне значення, чи пов'язані між собою, наприклад, рівень певної мікроРНК із втратою гетерозиготності чи рівнем

метилуванням тих чи інших генів?

3. Наскільки активними мають бути процеси апоптозу, некрозу чи виділення ДНК в кров пухлиною, розмір якої на першій стадії може становити 1-2 см? Невже розведення в 5 літрах циркулюючої крові дозволяє виділити саме пухлинну ДНК та ще й оцінити її стан?

Результат відкритого голосування:

«За» - 5

«Проти» - 0

«Утримались» - 0

**СПЕЦІАЛІЗОВАНА ВЧЕНА РАДА ІНСТИТУТУ МОЛЕКУЛЯРНОЇ
БІОЛОГІЇ І ГЕНЕТИКИ НАН УКРАЇНИ
УХВАЛИЛА:**

1. Дисертаційна робота Оніщенко Катерини Вікторівни «ІДЕНТИФІКАЦІЯ ГЕНЕТИЧНИХ ТА ЕПІГЕНЕТИЧНИХ ЗМІН ПРИ СВІТЛОКЛІТИННІЙ КАРЦИНОМІ НИРКИ ЛЮДИНИ ДЛЯ РОЗРОБКИ ПІДХОДІВ НЕІНВАЗИВНОЇ ДІАГНОСТИКИ ЗАХВОРЮВАННЯ» на здобуття наукового ступеня доктора філософії галузь знань 09- Біологія, спеціальність- 091 Біологія є завершеним самостійним науковим дослідженням і відповідає вимогам «Порядку підготовки здобувачів вищої освіти ступеня доктора філософії та доктора наук у закладах вищої освіти (наукових установах)» затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 23 березня 2016 року №261; Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії, затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. № 44.

2. Присудити Онищенко Катерині Вікторівні науковий ступень доктора філософії галузь знань 09- Біологія, спеціальність- 091 Біологія.
3. Рішення разової спеціалізованої ради затвердити.
4. Підготувати наказ про видачу Онищенко Катерині Вікторівні димлома доктора філософії та додатка до нього європейсько зразка.

На підставі результатів відкритого голосування та прийнятого рішення спеціалізована вчена рада Інституту молекулярної біології і генетики НАН України присуджує Онищенко Катерині Вікторівні науковий ступень доктора філософії з галузі знань 09- Біологія, спеціальність- 091 Біологія.

Голова разової спеціалізованої ради
доктор біологічних наук, професор,
член-кореспондент НАН України

В.В. Філоненко

