РЕЦЕНЗІЯ

На дисертаційну роботу

ПРИЛУЦЬКОЇ ІВАННИ МИКОЛАЇВНИ

«ПРОТИПУХЛИННИЙ ПОТЕНЦІАЛ КОМПЛЕКСІВ ПРИРОДНИХ ОЛІГОРИБОНУКЛЕОТИДІВ З D-МАНІТОЛОМ НА РІЗНИХ МОДЕЛЬНИХ СИСТЕМАХ *IN VITRO* ТА *IN VIVO* »,

подану на здобуття наукового ступеня доктора філософії
в галузі знань **09 - Біологія**
за спеціальністю **091–Біологія**

Актуальність роботи.

Дисертаційна Прилуцької Іванни робота присвячена дослідженню потенційних протипухлинних властивостей комплексу природних оліглрибонуклеотидів з Д-манітолом на різних модельних системах in vitro та in vivo . Незважаючи на значні успіхи в лікуванні пухлинні захворювання залишаються однією з провідною причин смертності у світі, забираючи щорічно близько 10 мільйонів життів. При цьому , як вважають, значна роль у прогресії раку, незалежно від типу та етіології, належить хронічному запаленню, яке сприяє ініціації, прогресії пухлин та формуванню пухлинного мікрооточення. Плейотропний ядерний транскрипційний фактор NF-κB, як ключовий регулятор запального процесу відіграє важливу роль у підтримці життєздатності, проліферації та апоптозу пухлинних клітин. Тому модуляція експресії NF-κB може суттєво впливати на характер пухлинного мікрооточення та відповідь на терапію, що розглядається як перспективна стратегія для зниження агресивності пухлин. З цього приводу, регуляція активності NF-κB за допомогою препаратів з протизапальними властивостями є багатообіцяючим напрямом у терапії злоякісних новоутворень. Крім того, вагомий вклад у розвиток онкопатологій роблять вірусні інфекції, які через хронічне запалення та експресію вірусних онкопротеїнів сприяють злоякісній трансформації клітин. У цьому контексті препарати з протизапальними, імуномодулюючими та противірусними властивостями. становлять особливий інтерес. Комплекси олігорибонуклеотидів з D-манітолом (OPH-D-M) продемонстрували потужну протизапальну дію, зокрема через механізм модуляції експресії NF-κB та регульованих ним низхідних цитокінів та

хемокінів, а також противірусну активність у різних експериментальних моделях. Виходячи з цього, у роботі досліджено потенційні протипухлинні властивості OPH-D-M, включаючи його вплив на життєздатність пухлинних клітин на різних моделях *in vitro* та *in vivo*, а також механізми дії препарату, залучених у реалізації його ефектів. Саме цьому і присвячена дана робота.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертація відповідає основному плану науково-дослідних робіт групи лабораторії інноваційних біотехнологій Інституту молекулярної біології і генетики НАН України і виконувалась в рамках бюджетних тем та гранту Національного фонду досліджень України «Створення флуоресцентних діагностичних матеріалів для гібридизаційних аналізів та досліджень методом полімеразної ланцюгової реакції» (рестраційний номер 2020.01/0516, 2020-2021рр.).

Оцінка обґрунтованості наукових результатів і висновків, сформульованих у дисертаційній роботі

Матеріали дисертаційної роботи викладено згідно поставленої мети та завдань на основі обраних предмету та об’єкту дослідження. Дисертанткою було детально проаналізовано сучасну літературу щодо ролі запалення в розвитку пухлинних захворювань, описані підходи по використанню нуклеїнових кислот в терапії цієї патології. Детальне вивчення проблеми дозволило дисертантці визначити методи, необхідні для вивчення проблеми. В роботі було використано як різноманітні методи та підходи. Отримані дисертанткою результати та висновки є чіткими та переконливими як в площині власне експериментальних процедур, так і статистичного аналізу. Висновки дисертаційної роботи відповідають назві, меті та завданням дослідження, повно та чітко відображають отримані дисертанткою результати, є глибоко обґрунтованими та відображають основний зміст роботи.

Результати роботи представлені у чотирнадцяти публікаціях, зокрема в 5 статтях, 8 тезах тезах доповідей у збірках матеріалів вітчизняних та міжнародних наукових з’їздів та конференцій, одному патенті.

Наукова новизна представлених результатів, повнота викладення в опублікованих працях

В роботі вперше виявлено, що OPH-D-M сприяє значному зниженню проліферації разом із індукцією загибелі пухлинних клітин *in vitro*, одночасно демонструючи селективність при обробці непухлинних клітинних ліній.

Встановлено, що форма комплексу OPH із D-M є ефективнішою в прояві інгібування життєздатності пухлинних культур клітин, ніж OPH.

Встановлено, що OPH-D-M суттєво впливає на клітинний цикл пухлинних клітин B16. Затримка клітин у фазі G0/G1 супроводжувалася зниженням кількості клітин у фазі G2/M, що свідчить про порушення механізмів проліферації.

Дослідження на тваринній моделі меланоми B16 із одночасним введенням препарату при трансплантації пухлинних клітин підтвердили протипухлинну активність OPH-D-M при прямому контакті із злоякісними клітинами.

У ході роботи розроблено та протестовано метод використання нового інтеркалюючого барвника вітчизняного виробництва на основі димерів акридинового оранжевого, що дозволяє проводити аналіз експресії генів за допомогою кПЛР-аналізу з високою ефективністю та чутливістю.

Теоретичне та практичне значення результатів дисертаційного дослідження

Результати досліджень, викладених дисертанткою у представленій роботі, мають високе теоретичне та практичне значення. Вона розширює наше розуміння про роль запалення в пухлинному розвитку, намічає перспективи використання олігорибонуклеотидів, зокрема з D-манітолом, у терапії злоякісних процесів. Отримані результати вказують на важливість подальших досліджень з метою конкретизації ефективності дії для різних нозологічних форм.

Оцінка змісту дисертаційної роботи, мови, стилю, дотримання норм академічної доброчесності

Дисертаційна робота Прилуцької Іванни викладена літературною українською мовою на 172 сторінках, має стандартну структуру й складається з анотації, вступу, огляду літератури (розділ 1), матеріалів і методів (розділ 2), результатів експериментальних досліджень та їх обговорення (розділ 3), аналізу та узагальнення результатів (розділ 4), висновків, списку використаних джерел та трьох додатків. У переліку використаних джерел 250 посилань. Більшість досліджень виконано дисертанткою особисто.

У вступі викладено дані про актуальність роботи, мету дослідження, завдання, об'єкт та предмет дослідження, методи, наукову новизну, практичне значення отриманих результатів, особистий внесок здобувача, дані про апробацію результатів дисертації, публікації, структуру та обсяг дисертації.

Першим розділом є огляд літератури, в якому дисертантка наводить детальні відомості щодо ролі запалення в пухлинному процесі, ролі нуклеїнових кислот в терапії раку, надає характеристику комплексам олігорибонуклеотидів з D-манітолом. Наведені в першому розділі дані одразу дають уявлення про логіку експериментів та план роботи, що буде виконаний у представленому дослідженні.

Другий розділ стосується матеріалів та методів дослідження. Слід зазначити, що цей розділ є дуже великим і складається як з культуральних досліджень, так і з роботою in vivo. Дисертанткою було використано велику кількість класичних та сучасних методів молекулярної та клітинної біології, а також різноманітні біоінформатичні методи.

Третій розділ представляє результати експериментальних досліджень. В цьому розділі Іванна чітко та зрозуміло наводить результати досліджень, які є добре обґрунтованими та підтримуються даними статистичного аналізу. Кожний підрозділ має короткий вступ на початку та закінчується коротким узагальненням результатів, що робить легшим для сприйняття. Рисунки, наведені у цьому розділі, змістовні та якісні, підписи до них чіткі та зрозумілі.

Четвертий розділ містить аналіз та узагальнення отриманих результатів, які зіставлені із даними літератури, а також зроблено коректні узагальнення.

Висновки, наведені в дисертаційній роботі Прилуцької І.М. є конкретними і відповідають поставленій меті та завданням дослідження,

адекватно висвітлюють основні результати досліджень.

Список використаних джерел складається з 250 посилань на першоджерела у вітчизняних і міжнародних виданнях.

Таким чином, дисертація Прилуцької Іванни Миколаївни викладена у науковому стилі, грамотною мовою, відповідає діючим вимогам, що пред'являються до дисертаційних робіт та є завершеною науковою працею, результати якої вирішують актуальну наукову задачу сучасної молекулярної біології та мають теоретичне та практичне значення.

Зауваження до дисертаційної роботи

Загалом дисертаційна робота Прилуцької І.М. має високу позитивну оцінку, містить всю необхідну інформацію , оформлена зразково, проте є деякі питання, що носять переважно дискусійний характер.

Серед питань та зауважень є наступні:

- Чи розглядаєте ви можливість подальших досліджень з цієї актуальної тематики, можливо орієнтуючись на конкрентний препарат і нозологію?
- Чим продиктований вибір моделей для дослідження впливу препарату?
- Чим можна пояснити різну дію препаратів на пухлини in vivo (меланоми B16) та in vitro на клітинні лінії?
- Наскільки інформативниим є висновок 7 і як Ви його пояснюєте?

Висновок.

Дисертаційна робота Прилуцької Іванни Миколаївни «Протипухлинний потенціал комплексів природних олігорибонуклеотидів з D-манітолом на різних модельних системах in vitro та in vivo», є самостійною завершеною науковою працею, що містить новітні наукові положення, які обґрунтовані отриманими результатами та не порушує принципів академічної доброчесності. За методичним рівнем виконання, обсягом проведених досліджень, науковою новизною

результатів, повнотою публікацій матеріалів дослідження, їх апробації на наукових конференціях дисертація повністю відповідає галузі знань 09- «Біологія», спеціальності 091- «Біологія » та сучасним вимогам, та сучасним вимогам, які висуваються до дисертацій, затвердженим наказом МОН України «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації» від 12 січня 2017 р. №40 та положенню Постанови Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. №44 «Про затвердження Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», » (зі змінами, внесеними згідно із постановою Кабінету Міністрів України №341 від 21.03.2022р. та постановою Кабінету Міністрів України №502 від 19.05.2023р.), а її авторка заслуговує присудження ступеня доктора філософії в галузі знань 09 «Біологія» за спеціальністю 091 - «Біологія».

Рецензент:
доктор біологічних наук, професор
завідувач відділу молекулярної генетики
Інституту молекулярної біології
і генетики НАН України Геннадій ТЕЛЕГЄЄВ

Підпис Геннадія Телегєєв
посвідчується
Зав. [illegible]

Київ
Національна академія наук України
ІНСТИТУТ МОЛЕКУЛЯРНОЇ БІОЛОГІЇ І ГЕНЕТИКИ
Ідентифікаційний код 05417101