

ВИСНОВОК
наукового керівника про дисертаційну роботу
Прилуцької Івонни Миколаївни
на тему «Протипухлинний потенціал комплексів природних
олігорибонуклеотидів з D-манітолом на різних модельних системах *in vitro*
та *in vivo*»

представлену на здобуття ступеня доктора філософії
в галузі знань **09 – Біологія**
за спеціальністю **091 – Біологія**

1. Загальна характеристика здобувача

Прилуцька Івонна Миколаївна вступила до аспірантури Інституту молекулярної біології і генетики НАН України (ІМБГ НАН України) у 2019 році після закінчення Чернівецького національного університету імені Юрія Федьковича, де вона набула ступінь вищої освіти – магістр (спеціальність Біотехнології та біоінженерія, освітня програма Молекулярна та клітинна біотехнологія). Диплом захистила на «відмінно». Навчання та наукову діяльність Івонна проводила у лабораторії інноваційних біотехнологій відділу ензимології білкового синтезу ІМБГ НАН України. З метою успішного виконання дисертаційного дослідження здобувачка опанувала та ефективно застосовувала низку сучасних експериментальних методів і підходів, а також виявила ґрунтовні й різнобічні теоретичні знання у сфері молекулярної біології, біохімії та суміжних дисциплін. Вона вирізняється високою мотивацією до наукової діяльності, відмінними організаційними навичками та здатністю зберігати високу результативність навіть в умовах підвищеного стресу та актуальних викликів.

2. Виконання освітньо-наукової програми

Освітня-наукова програма виконана здобувачем в повному обсязі.

3. Виконання індивідуального плану наукової роботи

Індивідуальний план наукової роботи Прилуцької І.М. був затверджений рішенням вченої ради ІМБГ НАН України і виконаний в повному обсязі. Здобувачка набула теоретичні знання, уміння, навички і компетентності відповідно до ОНП та Національної рамки кваліфікацій.

4. Актуальність дисертації, мета та завдання дисертації

Актуальність дисертаційної роботи продиктована новітніми дослідженнями щодо визначальної ролі запалення в генезі та прогресії раку. У цьому контексті особливу цінність становлять протизапальні та імунomodуючі засоби, які здатні впливати на молекулярні мішені, залучені до регуляції запальних процесів. Як відомо, одним з ключових молекулярних регуляторів запальної відповіді є плейотропний

фактор транскрипції NF-κB, який регулює експресію низки генів, пов'язаних із запаленням та клітинним виживанням. Комплекс природних олігорибонуклеотидів з D-маннітолом (ORN-D-M), завдяки доведеним протизапальним властивостям через механізм модуляції експресії NF-κB, та відповідно, численних низхідних генів, демонструє перспективу як основа для розробки нових протиракових препаратів з хорошою переносимістю. Отже, дослідження його потенціалу в онкотерапії є науково обґрунтованим та соціально значущим напрямом, що формує підґрунтя для впровадження ефективніших і безпечніших підходів до лікування раку.

Метою роботи було оцінити потенційні протипухлинні властивості ORN-D-M шляхом дослідження їхньої дії на клітинних лініях *in vitro* та у раковій тваринній моделі *in vivo*.

Для досягнення мети було визначено наступні завдання: дослідити дозо- та часозалежний вплив ORN-D-M на життєздатність пухлинних ліній та непухлинних ліній; визначити фактори, що сприяють потенційним протипухлинним властивостям ORN-D-M на клітинних моделях, вивчити вплив препарату на клітинний цикл; розробити метод ЗТ-кПЛР-аналізу з використанням нового барвника вітчизняного виробництва для використання в поточних дослідженнях експресії генів, дослідити вплив ORN-D-M на експресію генів РНК-чутливих рецепторів, індукованого ними транскрипційного фактора NF-κB та низхідних компонентів сигнального шляху; встановити дію ORN-D-M на пухлиноутворення та експресію генів маркерів деяких типів лейкоцитів на тваринній моделі меланоми В16 за різних умов введення препарату.

5. Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертація відповідає основному плану науково-дослідних робіт відділу сигнальних систем клітини Інституту молекулярної біології і генетики НАН України і виконувалась в рамках бюджетних тематик: «Вивчення природних та синтетичних олігонуклеотидів як потенційних інгібіторів системи рецептор PD1-ліганд PD-L1» (шифр теми 2.2.4.15, 2019-2020 рр.), «Вивчення експресії генів уродженого імунітету та їх регуляція при особливо небезпечних вірусних захворюваннях» (шифр теми 2.2.4.15, 2021-2025 рр.) та гранту Національного фонду досліджень України «Створення флуоресцентних діагностичних матеріалів для гібридизаційних аналізів та досліджень методом полімеразної ланцюгової реакції» (реєстраційний номер 2020.01/0516, 2020-2021 рр.).

6. Наукові положення, розроблені особисто здобувачем, та їх новизна

Вперше виявлено суттєвий інгібуючий вплив ORN-D-M на життєздатність пухлинних клітин різної етіології у культурі *in vitro*. Вперше показано, що продукти гідролізу олігорибонуклеотидів, а саме протоновані АМФ та УМФ і

також їх комплекси з D-манітолом, суттєво знижують життєздатність деяких пухлинних клітинних ліній, що може свідчити про доцільність їх подальшого вивчення як протипухлинних препаратів. Запропоновано цитостатичний та цитотоксичний механізми дії ОРН-D-M. Встановлено, що у основі зниження проліферації пухлинних клітин під впливом ОРН-D-M лежить сприяння затримці клітинної популяції у фазі G0/G1 клітинного циклу, що також призводило до апоптозної загибелі клітин. Запропоновано молекулярний механізм дії через підвищення експресії генів клітинних РНК-чутливих TLR та EIF2AK2, запуску контрольованих ними сигнальних шляхів та гіперекспресії гену супресивної субодиниці NF-κB1, що у кінцевому рахунку спричиняло суттєве підвищення експресії про-апоптичних генів, а також зниження прозапальних цитокінів. При цьому виявлено, що існуюча препаративна форма ОРН-D-M у монотерапії не показує протипухлинних властивостей на мишачій моделі меланоми B16. Крім цього, запропоновано метод використання нового інтеркалюючого барвника вітчизняного виробництва у ЗТ-кПІР-аналізі, що дозволяє підвищити кінцеву флуоресценцію продуктів ампліфікації, і проводити аналіз з високою точністю, чутливістю та ефективністю.

7. Ступінь обґрунтованості та достовірності висновків, повнота опублікування результатів дисертації, кількість наукових публікацій та конкретний особистий внесок здобувача

Дисертаційна робота є результатом самостійного дослідження здобувачки, яка провела аналіз наукової літератури з теми дослідження, здійснила основний обсяг експериментальних досліджень, а також узагальнила, інтерпретувала та статистично опрацювала отримані експериментальні дані, які є обґрунтованими та достовірними.

Результати даного наукового дослідження опубліковано у 5 статтях, з них 3 – у фахових виданнях України, які включені до міжнародних наукометричних баз, 2 – у зарубіжних виданнях Q1, 1 патент, а також представлено у 8 тезах наукових доповідей, опублікованих у збірках українських та міжнародних конференцій.

8. Єдність змісту роботи, оцінка мови та стилю дисертації.

Дисертаційна робота вирізняється чіткою структурованістю, послідовним і логічним викладом матеріалу, а також дотриманням наукового стилю письма. Мова дослідження є лаконічною, точною та науково обґрунтованою, із коректним використанням термінології, прийнятої в галузі молекулярної біології та біохімії. Стель подання матеріалу забезпечує належне розкриття мети, завдань, отриманих результатів та їх наукової новизни. Оформлення роботи відповідає вимогам, встановленим для дисертацій на здобуття наукового ступеня доктора філософії. Загалом, дисертація є завершеним науковим дослідженням, що відповідає профілю спеціальності 091 – Біологія.

9. Характеристика академічної доброчесності здобувача

Під час проведення досліджень, написання дисертаційної роботи, підготовки наукових статей та доповідей на конференціях Прилуцька І.М. дотримувалась принципів академічної доброчесності.

10. Відповідність дисертації встановленим вимогам

Ураховуючи успішне виконання Прилуцькою І.М. індивідуального навчального плану та плану наукової роботи, а також досягнення відмінних результатів у межах «Освітньо-наукової програми підготовки докторів філософії в галузі 09 – Біологія», що реалізується ІМБГ НАН України, вважаю, що дисертантка виконала вимоги до рівня кваліфікації для даного наукового ступеня. Я оцінюю дисертаційну роботу як ту, що виконана на високому рівні, має завершений характер і відповідає вимогам до дисертацій, затвердженим чинними нормативними актами МОН України, а також вимогам Порядку присудження наукових ступенів. Дисертація засвідчує високий рівень професійної підготовки здобувачки, здатність самостійно проводити змістовне наукове дослідження, співпрацювати у наукових проєктах і навичку опановувати нові для неї дослідницькі методи. На основі вищенаведених висновків вважаю, що дисертація Прилуцької І.М. на тему «Протипухлинний потенціал комплексів природних олігорибонуклеотидів з D-манітолом на різних модельних системах *in vitro* та *in vivo*» повністю відповідає кваліфікаційним вимогам до здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 091 – Біологія в галузі знань 09 – Біологія.

Науковий керівник:

к.б.н., с.н.с. завідувач лабораторії інноваційних

Біотехнологій відділу ензимології білкового синтезу

Інституту молекулярної біології і генетики НАН України


Зеновій ТКАЧУК

12 травня 2025 р.

