ВІДГУК

офіційного опонента, члена-кореспондента НАН України,

доктора біологічних наук, професора, головного наукового співробітника

відділу молекулярної імунології Інституту біохімії ім. О.В. Палладіна НАН України

КОЛИБИ ДЕНИСА ВОЛОДИМИРОВИЧА

на дисертаційну роботу ПРИЛУЦЬКОЇ ІВАННИ МИКОЛАЇВНИ

«Протипухлинний потенціал комплексів природних олігорибонуклеотидів з D-манітолом на різних модельних системах *in vitro* та *in vivo*»

Актуальність роботи

Онкологічні захворювання залишаються однією з провідних причин смертності у світі, щорічно забираючи близько 10 мільйонів життів. Особливу роль у прогресії пухлин відіграє хронічне запалення та активація сигнальних шляхів, зокрема транскрипційного фактора NF-κB, що виступає ключовим регулятором експресії запальних медіаторів, а також сигнальних білків, залучених до виживання, проліферацію і резистентність пухлинних клітин. У зв'язку з цим, протизапальні препарати активно досліджуються та вже знаходять використання у терапії ракових захворювань для зниження ризику неоплазій у пацієнтів з хронічними запальними процесами, у якості допоміжної терапії для зменшення пухлинно-асоційованого запалення, а також для таргетування молекулярних медіаторів запальних шляхів. Тому пошук нових сполук з комбінованою прямою протипухлинною, а також протизапальною, імуномодулюючою та противірусною дією є стратегічно важливим напрямом сучасної онкології.

Комплекси природних олігорибонуклеотидів з D-манітолом (ОРН-D-М) раніше проявили значний протизапальний та противірусний ефекти. У дисертаційній роботі Прилуцької І.М. вперше досліджено їхній протипухлинний потенціал на модельних системах *in vitro* та *in vivo*. Це дослідження є актуальним як з фундаментальної, так і з прикладної точки

зору, адже результати створюють підґрунтя для пошуку нових малотоксичних протипухлинних агентів природного походження.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Робота виконана у відділі ензимології білкового синтезу Інституту молекулярної біології і генетики НАН України під керівництвом к.б.н., с.н.с. З.Ю. Ткачука. Дисертація інтегрується у ширший контекст досліджень інституту, спрямованих на пошук нових біологічно активних сполук та вивчення їх механізмів дії. Тема узгоджується з державними пріоритетами розвитку біомедичних наук і відповідає стратегічним напрямам фундаментальних досліджень НАН України.

Ступінь обґрунтованості основних положень і висновків

Об'єктами дослідження стали клітинні лінії пухлинного та непухлинного походження (B16, U251, MDCK, MEF), а також мишача модель меланоми *in vivo*. Такий вибір забезпечив комплексну оцінку біологічних властивостей OPH-D-M.

Достовірність результатів забезпечується застосуванням сучасних методів (аналіз клітинного циклу, проточна цитометрія, визначення експресії генів, дослідження *in vivo)*, адекватними контрольними групами та статистичною обробкою даних. Висновки чітко відповідають поставленим завданням і логічно випливають із отриманих результатів.

Наукова новизна результатів

У дисертації Прилуцької І.М. отримано такі нові наукові результати:

Вперше показано протипухлинний потенціал комплексів OPH-D-M, що індукують цитотоксичний ефект у клітинах меланоми та гліобластоми при збереженні життєздатності непухлинних клітин.

Встановлено дозозалежне інгібування проліферації пухлинних клітин, зупинку клітинного циклу у фазі G0/G1 та індукцію апоптозу.

Виявлено, що OPH-D-M модулюють експресію Toll-подібних рецепторів (Tlr3, Tlr7, Tlr8) та генів-супресорів запалення, впливаючи на сигнальний шлях NF-κB.

Доведено, що у мишачій моделі меланоми за введення препарату одночасно з трансплантацією пухлинних клітин, високі дози OPH-D-M здатні пригнічувати ріст пухлин.

Запропоновано новий метод із використанням вітчизняного флуоресцентного барвника для ЗТ-ПЛР, який підвищує чутливість і відтворюваність аналізу.

Ці результати суттєво розширюють сучасні уявлення про біологічні властивості олігорибонуклеотидів і демонструють перспективність їх застосування як протипухлинних агентів.

Теоретичне і практичне значення

Теоретичне значення роботи полягає у з'ясуванні механізмів дії комплексів OPH-D-M, зокрема їхнього впливу на NF-κB-залежні шляхи, клітинний цикл та апоптоз.

Практичне значення визначається такими аспектами:

дослідженням перспективи трансляції даних з клітинних ракових моделей на тваринні, що дозволило вивчити обмеження використання препарату та визначити перспективи подальшої розробки;

можливістю використання OPH-D-M як основи для створення нових протипухлинних препаратів із комбінованою дією;

перспективністю застосування OPH-D-M у терапії пухлин, асоційованих із хронічним запаленням та вірусними інфекціями;

впровадженням нового флуоресцентного барвника для ЗТ-ПЛР у молекулярно-біологічні дослідження

Оцінка змісту дисертації

Дисертація викладена на 172 сторінках друкованого тексту, містить 23 рисунки і 10 таблиць. Список літератури охоплює 250 джерел, серед яких значна частина - сучасні англомовні публікації у фахових журналах.

Робота має чітку структуру: вступ, огляд літератури, матеріали і методи, результати, обговорення, висновки. Виклад логічний, результати добре ілюстровані, висновки узгоджуються з поставленими завданнями.

Зауваження та запитання до здобувача

Дисертація виконана на високому рівні, зауваження та запитання мають лише дискусійний характер:

1. Яким чином ви пояснюєте вищу чутливість пухлинних клітин до OPH-D-M порівняно з непухлинними, і чи можна цей ефект пов'язати із специфічною регуляцією Toll-подібних рецепторів?
2. Чи не розглядаєте ви можливість впливу екзогенних природних олігунуклеотидів на систему РНК-інтерференції в пухлинних клітинах-мішенях, і через цей ефект пригнічення проліферативного потенціалу цих клітин?
3. Як, на вашу думку, чи не може езогенно додана РНК дріжджів впливати на систему інтерферонів першого типу в клітинах-мішенях і в такий спосіб пригнічувати біосинтез білків і нуклеїнових кислот?
4. Чому, на вашу думку, локалізоване введення препарату у мишачій моделі продемонструвало значно кращі результати, ніж системне застосування?
5. Чи можна очікувати синергічний ефект при поєднанні OPH-D-M з класичними хіміотерапевтичними агентами?
6. Як ви оцінюєте можливі ризики гіперактивації імунної відповіді на введення OPH-D-M при ад'ювантній терапії пухлин у клінічних умовах?
7. Чи бачите ви перспективи застосування вашого нового барвника у клінічній діагностиці, зокрема для моніторингу експресії пухлинних маркерів за допомогою ЗТ-ПЛР?

Висновок

Дисертаційна робота Прилуцької Іванни Миколаївни «Протипухлинний потенціал комплексів природних олігорибонуклеотидів з D-манітолом на різних модельних системах *in vitro* та *in vivo*», що представлена на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 09 «Біологія» за спеціальністю 091 «Біологія» є самостійною завершеною науковою роботою, що містить новітні наукові положення, які обґрунтовані отриманими результатами і розв'язують важливу наукову задачу - створення підґрунтя для розробки інноваційних підходів до комплексної терапії злоякісних новоутворень.

За актуальністю, методичним рівнем виконання, обсягом проведених досліджень, науковою новизною результатів, повнотою публікацій матеріалів дослідження, їх апробації на наукових конференціях дисертаційне дослідження Прилуцької Іванни Миколаївни відповідає наказу 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 Прилуцька Іванна Миколаївна заслуговує присудження ступеня доктора філософії в галузі знань 09 «Біологія» за спеціальністю 091 – «Біологія».

Підпис Денис Колибо
ЗАСВІДЧУЮ
Зав. канцелярією
Інституту біохімії ім. О.В.Палладіна
національної академії наук України
"26" 09 2025 р.

Національна академія наук України
Інститут біохімії ім. О.В. Палладіна
Ідентифікаційний код
м. Київ

Офіційний опонент
член-кореспондент НАН України, доктор біологічних наук,
головний науковий співробітник відділу молекулярної імунології
Інституту біохімії ім. О.В. Палладіна НАН України
Професор Денис КОЛИБО