

Голові спеціалізованої вченої ради
при Інституті біохімії
ім. О.В. Палладіна НАН України
доктору біологічних наук,
старшому науковому співробітнику,
завідувачу відділу хімії та біохімії ферментів
Інституту біохімії ім. О.В. Палладіна
НАН України
Артему ТИХОМИРОВУ

ВІДГУК

офіційного опонента, доктора біологічних наук,
професора, завідувача відділу молекулярної генетики Інституту
молекулярної біології і генетики НАН України

Геннадія ТЕЛЕГЕСВА

на дисертаційну роботу Ольги РУДНИЦЬКОЇ

“Вплив карбонових наночастинок на експресію генів, які
контролюють проліферацію, у клітинах людини та тварин”,
подану на здобуття наукового ступеня доктора філософії
з галузі знань 09 – Біологія, за спеціальністю 091 – Біологія

1. Актуальність обраної теми

Дисертаційна робота Ольги РУДНИЦЬКОЇ присвячена вивченню
можливої дії малих доз карбонових наночастинок, зокрема одностінних
карбонових нанотрубок (SWCNTs) і оксиду графену, на експресію ключових
генів регуляції процесів проліферації клітин та мікроРНК на нормальні
астроцити людини лінії NHA/TS у порівнянні з клітинами гліобластоми,
оскільки ці наночастинок розглядаються як перспективні агенти для
діагностики і лікування онкологічних захворювань. Актуальність цієї роботи і
полягає в тому, що треба досліджувати вплив наночастинок не лише на таргетні
пухлинні клітини, а перш за все на нормальні клітини, щоб попередити їх
негативні ефекти, особливо на рівні геному.

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

Дисертаційна робота Ольги Рудницької містить результати
експериментальних досліджень, виконаних у відділі молекулярної біології
Інституту біохімії ім. О.В. Палладіна НАН України протягом 2018–2022 рр. у
рамках планових досліджень за бюджетними темами: “Роль стресу

ендоплазматичного ретикулума у функціональній перебудові геному і пошук генів-мішеней для пригнічення росту гліом”, № державної реєстрації 0116U001027 (2016–2020 рр.), “Молекулярні механізми взаємодії сигнальних шляхів стресу ендоплазматичного ретикулума та гіпоксії в репрограмуванні геному клітин гліоми”, № державної реєстрації 0121U100662 (2021–2025 рр.) та “Біохімічні механізми контролю системних міжклітинних взаємодій, регулювання сигнальних мереж та клітинних функцій за умов норми та патологічних станів”, № державної реєстрації 0117U002624 (2017–2021 рр.).

3. Ступінь обґрунтованості основних положень, висновків та практичних рекомендацій, сформульованих у дисертації

Основні положення, висновки та практичні рекомендації дисертації Ольги Рудницької витікають із отриманих нею експериментальних результатів і є добре обґрунтованими. Вони опрацьовані статистично різними методами і знайшли достатнє відображення у 4 статтях, що вийшли друком у закордонних журналах, представлених у Scopus та PubMed.

4. Достовірність основних наукових положень, висновків та практичних досліджень та одержаних результатів

Достовірність основних наукових положень, висновків, практичних рекомендацій та одержаних результатів не викликає ніяких сумнівів, оскільки проведений Ольгою Рудницькою статистичний аналіз включав визначення нормальності розподілу варіант у групах і перевірявся декількома методами, а основні наукових положення і висновки, як і практичні рекомендації були зроблені лише на основі статистично достовірних результатів.

5. Новизна основних наукових положень, висновків та практичних рекомендацій, а також проведених наукових досліджень та одержаних результатів

Наукова новизна проведених Ольгою Рудницькою наукових досліджень та одержаних нею результатів, а також основних наукових положень, висновків та практичних рекомендацій полягає у виявленні більш високої чутливості нормальних астроцитів людини до дуже низьких доз карбонових нанотрубок, які сильно порушували рівень експресії низки генів та мікроРНК, важливих для

регуляції метаболізму та проліферації клітин, причому в набагато більшій мірі, ніж у клітинах гліобластоми лінії U87. Новими є дані про те, що дія цих наночастинок значною мірою обумовлена стресом ендоплазматичного ретикулума, оскільки пригнічення протеїну ERN1, який є основою головного сигнального шляху стресу ендоплазматичного ретикулума, практично повністю знімало ефекти карбонових нанотрубок на експресію генів у клітинах гліобластоми.

6. Практичне значення одержаних результатів

Практичне значення представлених у дисертації результатів досліджень полягає у виявленні більш високої чутливості нормальних астроцитів людини до дії одностінних карбонових нанотрубок ніж клітин гліобластоми і це вказує на необхідність глибокого вивчення дії цих наночастинок на різні нормальні клітини перед їх застосуванням для діагностики чи лікування злоякісних пухлин та і загалом у біомедицині.

7. Повнота викладу основних наукових положень, висновків та практичних рекомендацій в опублікованих працях

Основні наукові положення, висновки та практичні рекомендації в повній мірі відображені у 4 статтях, опублікованих Ольгою Рудницькою у закордонних журналах, представлених у Scopus і PubMed, та в 9 тезах доповідей на престижних наукових конгресах і конференціях.

8. Структура дисертації

Дисертація викладена на 157 сторінках друкованого тексту і містить 29 рисунків та 6 таблиць. Вона має всі необхідні для дисертації розділи - анотацію, вступ, огляд літератури, матеріали та методи досліджень, результати досліджень, обговорення результатів, висновки і список використаних джерел літератури. У вступі чітко відображена актуальність теми досліджень, мета і завдання досліджень, методи досліджень, наукова новизна отриманих результатів і їх практичне значення, особистий внесок здобувача, зв'язок роботи з науковими програмами, планами і темами, апробація результатів та публікації по темі дисертаційної роботи.

В огляді літератури детально проаналізовані сучасні наукові досягнення по темі дисертації на основі 248 джерел, а також розглянула роботи по генотоксичності різних наночастинок і їх дії через стрес ендоплазматичного ретикулума. Детально обґрунтована актуальність та необхідність проведення досліджень, направлених на більш детальну оцінку генотоксичності карбонових наночастинок, оскільки вони також можуть посилювати або сприяти прогресії злоякісних пухлин.

У розділі “Результати досліджень” наведені результати вивчення рівня експресії низки важливих регуляторних генів, у тому числі і генів, залежних від стресу ендоплазматичного ретикулума, за дії на них різних доз карбонових наночастинок, причому виявлено дозо-залежний характер дії наночастинок. Надзвичайно важливими є результати, які продемонстрували, що нормальні астроцити людини мають високу чутливість до дії малих доз карбонових наночастинок, причому значно більшу порівняно з клітинами гліобластоми, і що менша чутливість пухлинних клітин до дії наночастинок обумовлена резистентністю пухлинних клітин, що індукується саме стресом ендоплазматичного ретикулума. Варто відмітити, що отримані Ольгою Рудницькою результати детально проаналізовані в розділі “Обговорення результатів”, причому узагальнені вони у вигляді таблиць та яскравих графіків.

Висновки є конкретними, чітко сформульовані і повністю відображають результати всіх основних досліджень.

9. Недоліки дисертації щодо їх змісту та оформлення

Дисертаційна робота Ольги Рудницької містить всю необхідну для дисертації інформацію, написана і оформлена зразково, вона добре вчитана та не містить помилок. Принципових недоліків у цій роботі не виявлено, але є декілька питань дискусійного характеру.

1. Ви показали, що нормальні астроцити є більш чутливими до дії карбонових нанотрубок ніж клітини гліобластоми, а чи характерно це для нанографену?

2. Чи може бути така ж підвищена чутливість до дії наночастинок і для нормальних клітин крові порівняно із лейкомічними? Як ви думаєте?

3. Якщо будуть використовуватися карбонові наночастинки для дії на таргетні пухлинні клітини, то їх будуть вводити в організм і вони будуть діяти на всі клітини організму. У такому випадку треба досліджувати чутливість всіх клітин організму на дію наночастинок. І я думаю, що вона буде різною. Як Ви вважаєте: подібною чи різною буде дія карбонових наночастинок на різні нормальні клітини організму?

4. Є публікації, що деякі пухлинні клітини є більш чутливими до певних лікарських препаратів порівняно із нормальними. Чи може це бути характерним для наночастинок?

5. Розкажіть трохи більше про роботи, в яких також була показана роль стресу ендоплазматичного ретикулума в механізмі дії металовмісних наночастинок. Що спільного з Вашими результатами?

10. Висновок

Дисертаційна робота Ольги РУДНИЦЬКОЇ “Вплив карбонових наночастинок на експресію генів, які контролюють проліферацію, у клітинах людини та тварин” за своєю актуальністю, науково-теоретичним рівнем, науковою новизною і практичним значенням повністю відповідає вимогам Постанови Кабінету Міністрів України “Про затвердження Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії” від 12 січня 2022 р., № 44, а здобувачка заслуговує на присудження їй ступеня доктора філософії з галузі знань 09 – Біологія, за спеціальністю 091 – Біологія.

Доктор біологічних наук, професор,
завідувач відділу молекулярної генетики
Інституту молекулярної біології
і генетики НАН України



Геннадій ТЕЛЕГЕСВ