

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,  
провідного наукового співробітника відділу молекулярної генетики  
Інституту клітинної біології та генетичної інженерії НАН України  
Богдана МОРГУНА  
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 дослідженню чутливості нормальних астроцитів людини лінії NHA/TS у порівнянні з клітинами гліобластоми до дії малих доз карбонових наночастинок, зокрема одностінних карбонових нанотрубок (SWCNTs), на експресію генів ключових регуляторів процесів проліферації та виживання клітин, а також мікроРНК, що обумовлено використанням цих наночастинок у біомедицині. Актуальність теми в тому, що треба досліджувати дію наночастинок не лише на пухлинні клітини, а і на нормальні, щоб попередити їх негативні ефекти, а особливо на рівні геному.

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

Представлена робота містить результати експериментальних досліджень, виконаних протягом 2018–2022 рр. у відділі молекулярної біології Інституту біохімії ім. О.В. Палладіна НАН України у рамках проведення 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, що сформульовані Ольгою Рудницькою у дисертації на основі отриманих нею експериментальних результатів, є безперечно добре обґрунтованими, опрацьовані статистично і знайшли достатнє відображення у 4 статтях, опублікованих у закордонних журналах, представлених у Scopus.

### ***4. Достовірність основних наукових положень, висновків, практичних рекомендацій та одержаних результатів***

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

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

Наукова новизна проведених наукових досліджень, одержаних результатів, а також основних наукових положень, висновків і практичних рекомендацій, зроблених Ольгою Рудницькою, полягає у виявленні високої чутливості нормальних астроцитів до дуже низьких доз карбонових наночастинок, які виражено порушували експресію низки важливих регуляторних генів і

мікроРНК, причому в набагато більшій мірі порівняно з клітинами гліобластоми. А також у тому, що дія цих наночастинок значною мірою обумовлена стресом ендоплазматичного ретикулума, оскільки пригнічення ERN1, основного сигнального шляху стресу ендоплазматичного ретикулума, практично повністю знімало ефекти карбонових нанотрубок на експресію генів у клітинах гліобластоми.

#### **6. *Практичне значення одержаних результатів***

Практичне значення одержаних Ольгою Рудницькою результатів полягає у виявленні більш високої чутливості нормальних клітин (астроцитів) до дії карбонових нанотрубок у порівнянні з пухлинними клітинами (клітини гліобластоми), що вказує на необхідність детального вивчення дії наночастинок на різні нормальні клітини перед їх застосуванням у біомедичних цілях, у тому числі для діагностики чи лікування злоякісних пухлин.

#### **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 опублікованих статтях у закордонних журналах, представлених у Scopus, та 9 тезах доповідей на престижних наукових конгресах і конференціях.

#### **8. *Структура дисертації***

Дисертація має всі необхідні розділи: анотація, вступ, огляд літератури, матеріали та методи досліджень, результати досліджень, обговорення результатів, висновки і список використаних джерел. Вона викладена на 157 сторінках друкованого тексту і містить 29 рисунків та 6 таблиць. У вступі 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 і публікації по темі дисертації.

В огляді літератури детально проаналізовані сучасні досягнення по темі дисертації (248 джерел), зроблений акцент на генотоксичності наночастинок і 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 дослідження експресії низки важливих регуляторних генів, у тому числі і залежних від стресу ендоплазматичного ретикулума генів, за дії на них різних доз карбонових наночастинок, причому виявлено дозо-залежний ефект наночастинок. А найголовніше – показано, що нормальні астроцити мають високу чутливість до дії малих доз карбонових наночастинок, значно більшу порівняно з клітинами гліобластоми, а також те, що менша чутливість пухлинних клітин до дії наночастинок обумовлена полірезистентністю пухлинних клітин, яка ініціюється стресом ендоплазматичного ретикулума. Отримані результати детально проаналізовані в розділі «Обговорення результатів», представлені у вигляді таблиць і графіків.

Висновки чіткі, конкретні та відображають результати всіх основних досліджень у повній мірі.

## ***9. Недоліки дисертації щодо їх змісту та оформлення***

В цілому, робота написана й оформлена досить кваліфіковано, добре вичитана та містить всю необхідну для подібного роду праць інформацію. Разом з тим, трапляються незначні орфографічні, стилістичні помилки та недбалості форматування (відірваність підпису від рисунка на стр. 30, 62, 63, 68 і 72; невизначеність з посиланням на стр. 32; відірваність назви від самого розділу на стр. 41 і 105; розривання таблиці на стр. 49-50, 52, 65, 93, 99, 107 тощо). Незначні похибки в оформленні не зменшують важливість виконаного наукового дослідження. Так як принципових недоліків не виявлено, то виникають питання дискусійного характеру:

1. Яке функціональне значення може мати зниження експресії гена мітохондріального протеїну IDH2 за дії наночастинок?

2. Ви приводите дані про зміну рівня експресії гена HIF1AN. Але як це може відбиватися на експресії HIF-залежних генів?

3. Як Ви вважаєте чи буде подібною дія карбонових наночастинок на різні нормальні клітини організму?

4. Чи буде подібною дія карбонових наночастинок на клітини різних пухлин? Чи може бути пухлино-специфічна їх дія?

5. Є дані про генотоксичну дію наночастинок діоксиду церію на нормальні астроцити, на проростання насіння рослин або ж за умови їх використання у стоматології. Яка Ваша думка з цього приводу?

#### **10. Висновок**

Дисертаційна робота Ольги РУДНИЦЬКОЇ «Вплив карбонових наночастинок на експресію генів, які контролюють проліферацію, у клітинах людини та тварин» за актуальністю, науково-теоретичним рівнем, новизною і практичним значенням 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 ступеня доктора філософії з галузі знань 09 – Біологія, за спеціальністю 091 – Біологія.

Доктор біологічних наук,  
провідний науковий співробітник  
відділу молекулярної генетики  
Інституту клітинної біології та  
генетичної інженерії НАН України

Богдан МОРГУН