

**ЗАТВЕРДЖУЮ**

Заступник директора

Інституту біології клітини

НАН України

д.б.н., ст.досл., член-кор. НАН України



Костянтин ДМИТРУК

"11" березня 2025 р.

## **ВИСНОВОК**

**про наукову новизну, теоретичне та практичне значення результатів дисертації Скорохід Надії Романівни на тему:**

**«Біологічна ефективність багатофункціональних наноматеріалів для адресної доставки традиційних та експериментальних протипухлинних препаратів», поданої на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 09 – Біологія**

**за спеціальністю 091 – Біологія**

**наукового семінару відділу регуляції проліферації клітини і апоптозу та відділу сигнальних механізмів клітини**

**Інституту біології клітини Національної академії наук України**

**від 27 лютого 2025 року**

Дисертаційна робота виконана у відділі регуляції проліферації клітини і апоптозу Інституту біології клітини НАН України, науковий керівник: доктор біологічних наук, професор, член-кореспондент НАН України, завідувач відділу регуляції проліферації клітини і апоптозу Інституту біології клітини НАН України Стойка Ростислав Стефанович.

### **1. Актуальність теми дослідження**

Попри величезний технологічний прогрес, досягнутий в останні десятиліття, сучасна хіміотерапія досі не позбавлена ряду недоліків, а саме: а) значні побічні ефекти традиційних лікарських засобів, таких як доксорубіцин, цисплатин, паклітаксел; б) короткотривалі ефекти від застосування новітніх таргетних протипухлинних препаратів, що зумовлені швидким розвитком набутої стійкості злоякісних клітин до засобів хіміотерапії. Одним із найперспективніших напрямків для усунення вищезгаданих недоліків ліків є застосування нанорозмірних систем для цілеспрямованої доставки ліків у злоякісні клітини. Такий підхід дозволяє оптимізувати ефективність дії ліків і мінімізувати їхні побічні ефекти на здорові тканини і органи.

За останні десятиліття було розроблено ряд систем доставки ліків, що ґрунтуються на використанні наночастинок мінеральної природи (на основі Au, Ag, Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>), ліпосом, а також полімерів різної структури. Однак, більшість з них так і не було впроваджено у клінічну практику через недоліки їхньої дії. Тому розробка та подальше впровадження у клінічну практику новітніх систем доставки ліків, здатних посилювати протипухлинну дію, долати набуто

стійкість пухлин до хіміотерапії та водночас зменшувати негативні побічні ефекти цих ліків на нормальні клітини організму, залишається актуальним завданням сучасної фармакології та медицини.

Для досягнення мети роботи, здобувачкою використані різні типи носіїв, а саме: 1) полімерні наноносії на основі N-вінілпіролідон-5-(трет-бутилперокси)-5-метил-1-гексен-3-ін-гліцидилметакрилату; 2) нові розгалужені полімерні носії: а) полі(ВЕР-ко-ГМА)-графт-МПЕГ; б) полі(ВЕР-ко-ГМА)-графт-ПОХ; в) полі(ПЕГМА-ко-ДММ), що містять ланки полі(етиленгліколь)-метилетилметакрилату (ПЕГМА) та диметилмалеату (ДММ); г) наночастинки на основі оксиду заліза (III), функціоналізовані олеїною кислотою і полі(етиленоксид)-блок-полі(ε-капролактоном). Різні склади та підходи до синтезу дозволяють контролювати структурні та молекулярно-масові характеристики нових розгалужених кополімерів, їхню міцелізаційну здатність та колоїдно-хімічні властивості, що впливають на біосумісність. Кожен з цих типів наноматеріалів володіє такими важливими характеристиками, як біосумісність, здатність до високого навантаження медикаментозними чинниками та стабільність у водних розчинах протягом тривалого часу (до 30 днів), що робить їх перспективними кандидатами для застосування у клінічній практиці.

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

Представлена робота виконана як частина фундаментальних досліджень відділу регуляції проліферації клітин і апоптозу Інституту біології клітини НАН України за темами: «Роль імуномодуляторної активності у протипухлинній дії традиційних та експериментальних медикаментозних препаратів за їх доставки полімерними наноносіями до різних клітин-мішеней *in vitro* та *in vivo*» (відомча тема, № держреєстрації: 0122U002240, 2022-2024 рр.), «Посилення біологічної активності берберин-подібних алкалоїдів шляхом їх ковалентної і нековалентної модифікації» (НДР за бюджетною програмою «Підтримка розвитку пріоритетних напрямів наукових досліджень», № держреєстрації: 0122U002241, 2022 р.), «Підвищення ефективності дії традиційних та експериментальних лікарських препаратів *in vitro* та *in vivo* шляхом їх іммобілізації на нанорозмірних носіях і поєднання з антиоксидантами» (відомча тема, № держреєстрації 0117U000786, 2017-2021 рр.). Досліджувані в роботі наносистеми були розроблені у співпраці відділу регуляції проліферації клітин і апоптозу Інституту біології клітини НАН України, де виконувалася дисертаційна робота, з вітчизняними та іноземними партнерами, а саме з групою проф. Олександра Сергійовича Заїченка (Національний університет «Львівська політехніка») та групою доктора Даніеля Горака (Інститут макромолекулярної хімії Чеської академії наук).

## **3. Наукова новизна отриманих результатів**

В роботі вперше оцінено ефективність біологічної дії нових полімерних гребенеподібних носіїв, а саме їхню здатність знижувати терапевтичну дозу традиційних протипухлинних препаратів (зокрема, доксорубіцину) та

підвищувати біодоступність експериментальних лікарських засобів (берберину та його похідного – 9-О-октилберберину) у лабораторних тварин (мишей). Встановлено, що застосування нанорозмірних полімерних носіїв для доставки доксорубіцину підсилює його протипухлинну дію та зменшує негативні побічні ефекти в організмі мишей. Досліджено молекулярні механізми, що визначають здатність нанокомпозитів на основі N-вінілпіролідону, функціоналізованих цитопротекторним ліпідом N-стеароїлетаноламіном, посилювати цілеспрямовану дію протипухлинного препарату доксорубіцину *in vitro* та *in vivo*. Виявлено унікальну бі-функціональність синтетичного канабіміметика NSE, який демонструє проапоптотичну дію на пухлинні клітини *in vitro* та пригнічує ріст пухлин *in vivo*. Встановлено, що у комплексі з полімерним носієм NSE проявляє біопротекторний ефект щодо токсичної дії доксорубіцину в організмі мишей, зокрема зменшує його кардіотоксичність.

Експериментально доведено, що застосування нанокомплексів значно покращує розчинність водонерозчинних протипухлинних засобів, підвищує їхню біодоступність і пролонгує терапевтичний ефект. Зокрема, це актуально для погано розчинних напівсинтетичних похідних алкалоїдів, які застосовували для лікування мишей із меланою B16/F10.

Розроблені магнітні SLP частинки на основі оксиду феруму продемонстрували ефективність їхньої дії як потенційних чинників для протипухлинної хіміотерапії, зокрема для подолання множинної лікарської резистентності пухлин.

#### **4. Теоретичне та практичне значення результатів дисертації**

В результаті проведеного дослідження встановлено біосумісність різних за хімічною будовою і молекулярною масою полімерних наноносіїв, що вказує на безпечність їхнього застосування *in vivo*.

Результати дослідження мають вагомe значення у сфері сучасної онкотерапії. Встановлено, що іммобілізація доксорубіцину на нанорозмірному носії з функціоналізацією ліпофільним цитопротектором N-стеароїлетаноламіном сприяє збільшенню проникності препарату у клітинні мішені та подоланню набутої лікарської резистентності. Доведено, що амфіфільні полімерні носії значно підвищують біодоступність та терапевтичну активність алкалоїду берберину, що відкриває нові можливості для його застосування в лікуванні онкозахворювань.

Запропоновані підходи дозволяють зменшити токсичні побічні ефекти хіміопрепаратів (кардіотоксичність, гепатотоксичність), підвищити ефективність протипухлинних засобів та покращити результати лікування онкохворих.

#### **5. Використання результатів роботи**

Результати роботи сприяють розвитку наномедицини та можуть бути використані для вдосконалення методів цільової доставки протипухлинних препаратів в організмі, що має значний потенціал для застосування цих препаратів у персоналізованій терапії онкологічних захворювань.

**6. Особиста участь автора** в отриманні наукових та практичних результатів, що викладені в дисертаційній роботі.

Спільно із науковим керівником, член-кореспондентом НАН України Стойкою Р.С. було розроблено план проведення досліджень і підібрано оптимальні методи виконання поставлених завдань. Основну частину експериментальної роботи дисертантка виконала самостійно. Автором сформульовано основні завдання дослідження, обрано об'єкти та методи дослідження. Крім того, вона сформулювала основні висновки та провела аналіз та графічне представлення отриманих результатів. Спільно із науковим керівником та співавторами, зокрема д.б.н. Панчуком Р.Р., за результатами досліджень підготовлено до друку наукові публікації.

**7. Перелік публікацій за темою дисертації** із зазначенням особистого внеску здобувача.

За результатами досліджень опубліковано 8 наукових праць, у тому числі 2 статті у наукових фахових виданнях, що входять до WoS або Scopus), 1 розділ у монографії, 5 тез доповідей в збірниках матеріалів конференцій.

#### **Список опублікованих праць за темою дисертації:**

*Статті у виданнях, проіндексованих у базах даних Web of Science Core або Scopus:*

1. Panchuk\* R., **Skorokhyd\* N.**, Chumak V., Lehka L., Kosiakova H., Horid'ko T., Hudz I., Hula N., Riabtseva A., Mitina N., et al. Cannabimimetic N-Stearoylethanolamine as “Double-Edged Sword” in Anticancer Chemotherapy: Proapoptotic Effect on Tumor Cells and Suppression of Tumor Growth versus Its Bio-Protective Actions in Complex with Polymeric Carrier on General Toxicity of Doxorubicin In Vivo. *Pharmaceutics*. 2023, 15, 835. (IF – **4,9**, Q1, Pharmacology & Pharmacy). <https://doi:10.3390/pharmaceutics15030835>. \*– Рівноцінний вклад (Здобувачка разом із співавторами проводила дослідження, аналізувала та узагальнювала отримані дані, брала участь у написанні статті).
2. Świątek M., Panchuk R., **Skorokhyd N.**, Černoch P., Finiuk N., Klyuchivska O., Hrubý M., Molčan M., Berger W., Trousil J., Stoika R., Horák D. Magnetic Temperature-Sensitive Solid-Lipid Particles for Targeting and Killing Tumor Cells. *Frontiers in Chemistry*. 2020, 8(205), 1–18. (IF – **3,8**, Q1) <https://doi:10.3389/fchem.2020.00205> (Здобувачка разом із співавторами проводила дослідження, аналізувала та узагальнювала отримані дані, брала участь у написанні статті).

*Тези доповідей в збірниках матеріалів конференцій:*

1. **Skorokhyd N.R.**, Panchuk R.R., Harhay Kh., Mitina N.E., Zaichenko O.S., Stoika R.S. Novel branched polymer drug carriers containing grafted side polyethylene glycol (mPEG) or polyoxazoline (pOX) chains: biocompatibility in vivo. 7th USCB Congress (Львів, 2024) 2024: 30.

2. Mykola Klishch, **Nadiya Skorokhyd**, Rostyslav Panchuk, Rostyslav Stoika. Induction of immunogenic cell death in murine melanoma by a novel thiosemicarbazone derivative. 7th USCB Congress (Львів, 2024) 2024: 84.

3. Думич Т.І., Парижак С.Я., **Скорохід Н.Р.**, Горак Д., Стойка Р.С. Зміна показників крові дослідних тварин за дії NaYF<sub>4</sub>:Yb,Er,Pr-вмісних наночастинок. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Досягнення та перспективи лектиноморфології» до 70-річного ювілею професора кафедри гістології, цитології та ембріології, Лауреата Державної премії України в галузі науки і техніки Олександра Дмитровича Луцика: тези доповідей. (Львів, 10.05.2024). 2024: 52.

4. Paryzhak S.Ya., Dumych T.I., **Skorokhyd N.R.**, Horák D., Stoika R.S. Changes in the biochemical and hematological indicators of experimental animals under the influence of NaYF<sub>4</sub>:Yb,Er,Pr upconverting nanoparticles. The International research and practice conference “Nanotechnology and nanomaterials” (NANO-2024). Abstract Book of participants of the International research and practice conference, Uzhhorod National University. (Uzhhorod, Ukraine, 21.08–24.08, 2024) 2024: 286.

5. Paryzhak S., Dumych T., **Skorokhyd N.**, Klyuchivska O., Horák D., Stoika R.S. Biosafety assessment of biosphosphonate-modified polymer-coated NaYF<sub>4</sub>:Yb,Er,Pr upconverting nanoparticles: *in vitro* and *in vivo* studies. 7th USCIB Congress (Львів, 2024) 2024: 86.

#### Розділ у монографії:

1. Посилення ефективності дії доксорубіцину його іммобілізацією на полімерному носії, біофункціоналізованому N-стеароїлоетаноламіном / **Панчук Р.Р.**, Чумак В.В., Скорохід Н.Р., Гула Н.М., Гудзь Є.А., Мітіна Н.Є., Заїченко О.С., Стойка Р.С. // Розділ монографії «Багатофункціональні наноматеріали для біології і медицини: молекулярний дизайн, синтез і застосування» / Редкол.: Р.С. Стойка (гол. ред.); НАН України. – К.: Наукова Думка, 2017. – 368 с., 24 с. іл. – С. 97-108.

**8. Розглянувши звіт подібності щодо перевірки на плагіат**, рецензенти дійшли висновку, що дисертаційна робота **Скорохід Надії** є результатом самостійних досліджень здобувача, а рівень запозичень становить 6,35 % елементів подібності. Використані ідеї, результати і тексти інших авторів супроводжуються відповідними посиланнями на джерела.

Робота містить теоретичні та методичні положення, а також висновки, сформульовані дисертанткою особисто.

Дисертація вирізняється змістовною цілісністю та відповідає встановленим вимогам щодо оформлення.

#### **9. Структура та обсяг дисертації**

Дисертація містить наступні розділи: «Анотація», «Вступ», «Огляд літератури», «Матеріали і методи досліджень», «Результати дослідження та їх обговорення», «Аналіз та узагальнення результатів», «Висновки», «Список використаних джерел» та 5 «Додатків». Дисертацію викладено на 241 сторінці.

Робота містить 62 рисунки, 9 таблиць. Список використаної літератури включає 198 літературних джерел.

**10. Оцінка мови та стилю дисертації.** Дисертація викладена фаховою українською мовою, текстове подання матеріалу відповідає стилю науково-дослідної літератури. Дисертація за структурою, мовою та стилем викладення відповідає вимогам МОН України.

У результаті попередньої експертизи дисертації Скорохід Надії Романівни на тему «Біологічна ефективність багатофункціональних наноматеріалів для адресної доставки традиційних та експериментальних протипухлинних препаратів» і повноти публікацій основних результатів дослідження

#### **УХВАЛЕНО:**

1. Констатувати, що дисертаційна робота Скорохід Надії Романівни на тему «Біологічна ефективність багатофункціональних наноматеріалів для адресної доставки традиційних та експериментальних протипухлинних препаратів», яка подана на здобуття ступеня доктора філософії, за своїм науковим рівнем та практичною цінністю, ступенем наукової новизни, обґрунтованістю, змістом та оформленням повністю відповідає вимогам «Порядку підготовки здобувачів вищої освіти ступеня доктора філософії та доктора наук у закладах вищої освіти (наукових установах)», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 23 березня 2016 р. № 261, пп. 6, 7, 8 «Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. № 44, вимогам наказу МОН України №40 від 12.01.2017 «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації» та відповідає напрямку наукового дослідження освітньо-наукової програми Інституту біології клітини НАН України з галузі знань 09 – Біологія зі спеціальності 091 – Біологія.

2. Рекомендувати дисертацію Скорохід Надії Романівни на тему «Біологічна ефективність багатофункціональних наноматеріалів для адресної доставки традиційних та експериментальних протипухлинних препаратів» до захисту на здобуття ступеня доктора філософії у разовій спеціалізованій вченій раді з галузі знань 09 – Біологія зі спеціальності 091 – Біологія.

3. Рекомендувати Вченій раді Інституту біології клітини НАН України відповідно до п.15 Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії, затвердженого

постановою Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. № 44 затвердити такий склад разової спеціалізованої вченої ради:

**Голова ради:**

**Стасюк Наталія Євгенівна**, доктор біологічних наук, старший науковий співробітник відділу аналітичної біотехнології, заступник директора з наукової роботи, Інститут біології клітини Національної академії наук України.

**Рецензенти:**

**Стасик Олег Володимирович**, доктор біологічних наук, старший дослідник, завідувач відділу сигнальних механізмів клітини, Інститут біології клітини Національної академії наук України.

**Гончар Михайло Васильович**, доктор біологічних наук, професор, член-кореспондент НАН України, завідувач відділу аналітичної біотехнології, Інститут біології клітини Національної академії наук України.

**Офіційні опоненти:**

**Шульга Сергій Михайлович**, доктор біологічних наук, професор, старший науковий співробітник, завідувач лабораторії промислової та харчової біотехнології відділу геноміки та молекулярної біотехнології, заступник директора з наукової роботи ДУ «Інститут харчової біотехнології та геноміки Національної академії наук України».

**Іскра Руслана Ярославівна**, доктор біологічних наук, професор, професор кафедри фізіології людини і тварин, Львівський національний університет імені Івана Франка.

**За затвердження висновку проголосували:**

«за» – сімнадцять осіб,

«проти» – немає,

«утримались» – немає.

**Головуючий на науковому семінарі,**

д.б.н., проф, акад. НАН України,  
директор ІБК НАН України

Андрій СИБІРНИЙ

**Рецензенти**

д.б.н., професор, член-кор. НАН України,  
завідувач відділу аналітичної біотехнології

Михайло ГОНЧАР

д.б.н., ст. дослідник  
завідувач відділу сигнальних  
механізмів клітини

Олег СТАСИК

" 11 " березня 2025 р.

Підписи Сибірний А., Гончар М., Стасик О.  
секретар  
**ЗАСВІДЧУЮ** ІБК НАН України, к.б.н.  
25255758 Барська М.Л.  
ІНСТИТУТ БІОЛОГІЇ КЛІТИНИ НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ НАУК УКРАЇНИ  
М. ЛЬВІВ