РЕЦЕНЗІЯ

на дисертаційну роботу

Скорохід Надії Романівни на тему **“Біологічна ефективність багатофункціональних наноматеріалів для адресної доставки традиційних та експериментальних протипухлинних препаратів»**, представлену на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 09 Біологія за спеціальністю 091 Біологія.

Актуальність теми дисертації. Згідно зі статистикою ВООЗ, онкологічні захворювання за летальністю займають друге місце після серцево-судинних недуг. За даними Міжнародного агентства з вивчення раку, протягом 2012 року у світі було зафіксовано 14,1 мільйона нових випадків захворювання на рак, із них 8,2 мільйона випадків – летальні. У 2022 році зареєстровано вже понад 20 мільйонів нових випадків онкозахворювань, з яких 9,7 мільйона – летальні. Існують сумні прогнози, що до 2050 року буде виявлено понад 35 мільйонів нових випадків захворювання на рак, що на 77% більше, ніж у 2022 році, а кількість смертей від недуги перевищить 18 мільйонів. В Україні у 2023 р. на обліку щодо ракових захворювань перебувало 1 153 519 осіб (дані Національного канцер-реєстру України - http://ncru.inf.ua/). Отже, наукове дисертаційне дослідження Скорохід Н.Р., яке присвячене пошуку та вивченню ефективності традиційних та експериментальних протипухлинних препаратів за використання поліфункціональних наноматеріалів, що покращують їхню адресну доставку, є безперечно, актуальним як з точки зору експериментальної онкології, так і практичної фармакології.

Оцінка наукової новизни результатів дисертації. У дисертаційній роботі вдало поєднано традиційний стиль досліджень механізму загально-біологічного впливу та молекулярних мішеней дії існуючих протипухлинних препаратів із використанням новітніх нанотехнологічних методологій, зокрема, створенню нових фармакологічних форм, які містять як протипухлинний препарат, такі і речовини з потенційною цитопротекторною активністю відносно нормальних клітин, об'єднані в одному комплексі із наноносіями органічної або неорганічної природи, які можуть мати позитивний вплив на адресну доставку ліків, а також підвищувати їхню специфічність та біодоступність і знижувати побічні токсичні ефекти на нормальні клітини та організм в цілому. Наукова новизна результатів дисертаційного дослідження є значною і полягає в наступному: 1) поєднання доксорубіцину і ліпофільного цитопротекторного ліпіду N-стеароїлетаноламіну (NSE) на одній нанорозмірній платформі для доставки дозволило в чотири рази зменшити негативні побічні ефекти протипухлинного засобу та вдвічі підвищити

його терапевтичну ефективність *in vivo*, сприяючи пригніченню росту лімфоми та лейкозу у мишей; 2) вивчено механізми апоптозу у запуску сигнальних шляхів за використання доксорубіцину-NSE-вмісних нанокомпозитів, причому показано, що вільний доксорубіцин чинить проапоптичний вплив на клітини завдяки дії на позамітохондріальні сигнальні шляхи, а комплекс наноносій-Dx-NSE запускає рецептор-залежний каскад, забезпечуючи більш ефективну активацію апоптозу; висловлено припущення, що поєднання NSE та доксорубіцину на нанорозмірному полімерному носії забезпечує спрямовану доставку цієї ліпідної субстанції до мітохондрій клітин-мішеней, сприяючи стабілізації їхніх мембран; 3) вивчено протипухлинну активність нанокомпозитів з нанокомпозитними формами Dx та NSE на експериментальній моделі у миші і показано виражене дозозалежне підвищення терапевтичної активності препарату щодо лімфоми NK/Ly та лейкозу L1210, що свідчить про важливу роль NSE у модуляції побічних ефектів доксорубіцину *in vivo*; 4) створено нанокомпозити природного берберину та його деривату (9-О-октилберберину) на полімерних наноносіях, які характеризуються доброю водною розчинністю і стабільністю та низькою токсичністю щодо піддослідних мишей; 5) проведено порівняльне дослідження розгалужених полімерних носіїв різної хімічної будови та наночастинки на основі оксиду феруму(III), функціоналізованих олеїновою кислотою і полі(етиленоксид)-блок-полі(ε-капролактоном), щодо їхньої біосумісності та можливої цитотоксичної дії як *in vitro*, так і *in vivo*; показано, що найбільш безпечним є полімерний наноносій poly(VEP-co-GMA)-graft-pEtOX, який використано як платформу для доставки експериментальних протипухлинних препаратів.

Наукове та практичне значення дисертаційної роботи доказово засвідчено успішно розробкою нанотехнологічного підходу для отримання нових фармакологічних форм протипухлинних препаратів, який полягає у спів-іммобілізації активних субстанцій на нанорозмірних носіях, що дає змогу підвищити ефективність дії вже відомих протипухлинних препаратів (доксорубіцину) та нових експериментальних засобів (на основі берберину та дериватів 9-О-октилберберину). Використання наноносіїв дозволяє знизити ефективні дози хіміотерапевтичних агентів без втрати їхньої терапевтичної дії, а також захистити нормальні клітини організму від токсичного впливу основного діючого компонента завдяки включенню в комплекс цитопротектора (наприклад, NSE). Показано перспективність використання магнітних наночастинок на основі оксиду Феруму як носія пухлино-токсичних препаратів для лікування злоякісних захворювань і подолання множинної лікарської резистентності.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації. Наукові положення та висновки дисертаційної роботи доказово обґрунтовано і базуються на експериментальних результатах.

Достовірність наукових результатів підтверджується адекватністю використаних сучасних методів досліджень – цитологічних, молекулярно-біологічних та біохімічних - та ретельною статистичною обробкою експериментальних даних, наведених у численних рисунках та таблицях.

Використані у роботі наноматеріали синтезовано у співпраці з іншими установами (Національний університет «Львівська політехніка» та Інститут макромолекулярної хімії Чеської АН), а синтез похідних берберину здійснено в Інституті біології Шандунської академії наук (м. Цзінань, КНР), що засвідчено відповідними договорами про співпрацю. Матеріали, ідеї, результати і тексти інших авторів мають належні посилання на відповідне джерело, що дозволяє зробити висновок про **відсутність порушень принципів академічної доброчесності.**

Зв'язок роботи з науковими програмами та проєктами. Тема дисертаційного дослідження органічно вписана в тематику відділу регуляції проліферації клітин і апоптозу і є частиною відповідних наукових проєктів.

Мова та стиль викладення результатів. Дисертаційна робота написана українською мовою, у доступній та стилістично досконалій формі. Граматичні та стилістичні помилки трапляються лише зрідка (наприклад, слово «згідно» вимагає займенника «з», і на стор. 29 має бути "згідно з даними").

У цілому, дисертаційна робота оформлена відповідно до вимог наказу МОН України від 12 січня 2017 р. № 40 «Про затвердження вимог до оформлення дисертації». Дисертація складається зі вступу, 4-х розділів (включаючи літературний огляд, опис матеріалів і методів, експериментальної частини та узагальнення результатів), висновків, списку використаних джерел та 9-и додатків. Загальний обсяг основної частини дисертації складає 183 стор., а разом із 9 додатками - 225 стор. тексту.

Поділ дисертаційної роботи на відповідні розділи є логічним, і особливо слід відзначити ретельність аналізу та лаконічність узагальнення отриманих результатів, наведених у розділі 4, що дає роботі цілісний характер і полегшує оцінку проведеної роботи.

Повнота викладення основних результатів роботи та оприлюднення в наукових публікаціях.

Основні наукові результати дисертації повністю висвітлено у 8 наукових публікаціях здобувачки, серед яких: 2 наукові статті у фахових міжнародних журналах із сумарним імпакт-фактором 8,7 (згідно з даними бази Thomson Reuters за 2025 рік), 1 розділ у монографії та 5 тез доповідей на наукових конференціях.

Недоліки та зауваження до дисертаційної роботи. Робота виконана на високому науково-методичному рівні, а результати дуже детально викладені в тексті та ретельно обговорені. Серед зауважень можна назвати наступне:

1) У роботі не зовсім зрозумілий підхід у підборі полімерних носіїв для створення нанокон'югованих препаратів – чисто емпиричний? Можна було б застосувати описані в літературі **біодеградабельні** полімери (природні чи синтетичні), які активно створюються в останні роки;

2) Часто в тексті дисертації некоректно використовуються поняття концентрації та дози діючого агента (наприклад, у тексті використовується слово "доза", а у відповідних рисунках на осі - "концентрація" (без зазначення у підписі об'єму внесеного препарату для оцінки дози);

3) Оскільки авторка використовувала діалізний метод для оцінки стабільності комплексу Dx-Полімерний носій-NSE, то цілком логічно було б провести **кількісне визначення константи зв'язування** за методом Скетчарда, який часто використовується для характеризації стабільності комплексів низькомолекулярних лікарських речовин з білками плазми крові, напр., альбуміну;

4) На с. 102 зазначено: «*Часозалежна динаміка вивільнення вільного Dx, Dx-PC та Dx-PC-NSE через діалізну мембрану показала, що найшвидше вивільнення спостерігається для вільного доксорубіцину, який досягає близько 90% вивільнення менш ніж за 100 хв. Це вказує на високу швидкість дифузії нативного доксорубіцину через діалізну мембрану*». Авторка не зовсім адекватно пояснює ці дані, оскільки концентрація низькомолекулярного доксорубіцину (ліганду комплексу) в діалізаті визначається не так швидкістю дифузії, як величиною константи стабільності комплексу, що ще раз свідчить про необхідність **кількісної** оцінки стабільності комплексів (див. попереднє зауваження).

У цілому, висловлені зауваження не є визначальними, не зменшують наукову новизну і практичну значущість результатів та не впливають на загальну високу оцінку дисертаційної роботи. Вважаю, що здобувачка **Скорохід Надія Романівна** зробила цінний особистий внесок у науковий напрям, пов'язаний із створенням нових нанокомпозитів із протипухлинною активністю.

Висновок про дисертаційну роботу.

Вважаю, дисертаційна робота здобувачки ступеня доктора філософії **Скорохід Надії Романівни** на тему «**Біологічна ефективність багатофункціональних наноматеріалів для адресної доставки традиційних та експериментальних протипухлинних препаратів»** за своєю актуальністю, ступенем новизни, постановкою та способом вирішення поставлених питань, теоретичним та практичним підґрунтям та обґрунтованістю одержаних результатів відповідає

вимогам «Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії» (Постанова Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. № 44) та наказу МОН України № 40 від 12.01.2017 р. «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації» (зі змінами від 12.07.2019 р.), а її автор, **Скорохід Надія Романівна**, заслуговує на присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 09 Біологія зі спеціальності 091 Біологія.

Рецензент:

Михайло ГОНЧАР _____

чл.-кор. НАН України, д.б.н., проф. завідувач відділу аналітичної біотехнології

Інституту біології клітини НАН України

«09» червня 2025 р.