

# Облікова картка дисертації

## I. Загальні відомості

Державний обліковий номер: 0825U001730

Особливі позначки: відкрита

Дата реєстрації: 15-05-2025

Статус: Запланована

Реквізити наказу МОН / наказу закладу:



## II. Відомості про здобувача

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Скорохід Надія Романівна

2. Nadiia R. Skorokhyd

Кваліфікація:

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0002-3647-7842

Вид дисертації: доктор філософії

Аспірантура/Докторантура: так

Шифр наукової спеціальності: 091

Назва наукової спеціальності: Біологія

Галузь / галузі знань: біологія

Освітньо-наукова програма зі спеціальності: 38987 Освітньо наукова програма (091 Біологія)

Дата захисту:

Спеціальність за освітою: Біохімія

Місце роботи здобувача: Інститут біології клітини Національної академії наук України

Код за ЄДРПОУ: 25255758

Місцезнаходження: вул. Драгоманова, буд. 14/16, Львів, 79005, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Національна академія наук України

Ідентифікатор ROR:

### **III. Відомості про організацію, де відбувся захист**

**Шифр спеціалізованої вченої ради (разової спеціалізованої вченої ради):** PhD 9144

**Повне найменування юридичної особи:** Інститут біології клітини Національної академії наук України

**Код за ЄДРПОУ:** 25255758

**Місцезнаходження:** вул. Драгоманова, буд. 14/16, Львів, 79005, Україна

**Форма власності:** Державна

**Сфера управління:** Національна академія наук України

**Ідентифікатор ROR:**

### **IV. Відомості про підприємство, установу, організацію, в якій було виконано дисертацію**

**Повне найменування юридичної особи:** Інститут біології клітини Національної академії наук України

**Код за ЄДРПОУ:** 25255758

**Місцезнаходження:** вул. Драгоманова, буд. 14/16, Львів, 79005, Україна

**Форма власності:** Державна

**Сфера управління:** Національна академія наук України

**Ідентифікатор ROR:**

### **V. Відомості про дисертацію**

**Мова дисертації:** Українська

**Коди тематичних рубрик:** 34.15.51, 34.19, 34.19.21, 34.47, 62.33.31

**Тема дисертації:**

1. Біологічна ефективність багатофункціональних наноматеріалів для адресної доставки традиційних та експериментальних протипухлинних препаратів
2. Biological efficiency of multifunctional nanomaterials for a targeted delivery of traditional and experimental antitumor drugs

**Реферат:**

1. Особливу увагу у роботі приділено новим хіміотерапевтичним підходам для пригнічення росту пухлин із використанням традиційних та експериментальних протипухлинних засобів. Продемонстровано модулювання активності цих препаратів у складі нанорозмірних комплексів, що дозволяє долати набуту стійкість злоякісних клітин до хіміотерапії та зменшувати їхній токсичний вплив на клітини нормальних тканин. Проведена оцінка біосумісності досліджуваних наноматеріалів різної природи підтверджує їхній потенціал як ефективних носіїв для адресної доставки медикаментозних засобів. Проведені дослідження показали, що поєднання доксорубіцину (Dx) і ліпофільного цитопротекторного N-стеароїлетаноламіну (NSE) на одній нанорозмірній платформі (PC) дозволило в чотири рази зменшити негативні побічні ефекти

протипухлинного препарату та підвищити його терапевтичну ефективність *in vivo*, сприяючи пригніченню росту лімфоми та лейкозу у мишей при зменшеній вдвічі терапевтичній дозі. Функціоналізація нанополімерного комплексу доксорубіцину NSE спричинила синергічний ефект, зумовлений ліпофільною природою NSE. Це забезпечує швидке проникнення препарату в клітини-мішені, ефективніше подолання набутої медикаментозної резистентності пухлин та прискорене ініціювання апоптозу. Застосування комплексу Dx-PC-NSE запускало активацію каспази-9 відбувалася із затримкою до 9 год, що може вказувати на модифікацію мітохондріального шляху. Водночас ефекторна каспаза-3 виявила значно вищу активність, що свідчить про залучення альтернативних сигнальних шляхів, зокрема рецептор-залежного каскаду. Через 12 год комплекс Dx-PC-NSE забезпечував повну активацію апоптозу, тоді як Dx і Dx-PC діяли менш ефективно. Дослідження активності наноконструкцій з іммобілізованими Dx та NSE на експериментальній моделі у миші показало виражене дозозалежне підвищення терапевтичної активності Dx щодо лімфоми NK/Ly та лейкозу L1210 при використанні ко-іммобілізованого NSE. Отримані результати також вказують на важливу роль NSE у модуляції негативних побічних ефектів доксорубіцину *in vivo*. Наше дослідження було сфокусоване на берберині та його напівсинтетичних 9-О-модифікованих похідних як потенційних протипухлинних агентів. Їх застосування обмежене через низьку розчинність, що призводить до поганої біодоступності, швидкий метаболізм в організмі та недостатню селективність. Для покращення дії берберину та його структурно модифікованих похідних було здійснено їхню іммобілізацію на трьох різних гребенеподібних полімерних носіях. Створені нами наноконструкції берберину та 9-О-октил-берберину на полімерних наноносіях характеризуються високою розчинністю і стабільністю у водному середовищі, рівномірним проникненням в пухлинні клітини та низькою токсичністю щодо здорових тканин та органів піддослідних мишей, при цьому зберігаючи ефективну терапевтичну активність щодо мишачої меланоми B16F10 дикого типу. Проведено порівняльне дослідження трьох розгалужених полімерних носіїв: 1) полі(БЕП-ко-ГМА)-графт-мПЕГ; 2) полі(БЕП-ко-ГМА)-графт-рEtOx; 3) полі(ПЕГМА-ко-ДММ), що містять ланки полі(етиленгліколь)-метилетилметакрилату (PEGMA) та диметилмалеату (ДММ). Вони показали високу біосумісність як *in vitro*, так і *in vivo*, не спричиняючи значної цитотоксичної дії *in vitro* навіть у високих концентраціях (>50 мкМ). Отримана сумарна доза цих полімерів в організмі тварин становила 664 мг/кг, що відповідає кількості полімерного носія, який містить 20 мг/кг іммобілізованого протипухлинного препарату, який не проявляв токсичної дії на піддослідні тварини. Оцінку потенційних побічних ефектів від дії нових полімерних носіїв на основі VEP-co-GMA та PEGMA-co-DMM *in vivo* проводили за допомогою аналізу морфо-фізіологічних та біохімічних показників у мишей лінії C57/Bl6. Найвищий потенціал біобезпеки виявив полімерний наноносій полі(БЕП-ко-ГМА)-графт-рEtOx, який використовували як платформу для доставки експериментальних протипухлинних препаратів. Вивчено протипухлинну активність мінеральних наночастинок на основі оксиду феруму (III), функціоналізованих олеїною кислотою і полі(етиленоксид)-блок-полі(п-капролактоном). Ймовірний механізм цитотоксичності, спричиненої магнітними наночастинами mag.SLPs, зумовлений генерацією АФО, зокрема НpOp та Опp, які індукують клітинну загибель. Встановлено, що механізми клітинної загибелі включають як апоптоз, що супроводжується порушенням клітинного циклу та фрагментацією ДНК, так і некроз, підтверджений порушенням цілісності мембрани (зabarвлення клітин пропідію йодидом, PI). Ключові слова: нанорозмірні носії, протипухлинні препарати, пухлинні клітини, апоптоз, множинна медикаментозна резистентність, активні форми кисню.

2. Particular attention is paid to new chemotherapeutic approaches used to inhibit tumor growth through applying both traditional and experimental anticancer agents. The modulation of the activity of these drugs in the nanoscale complexes has been demonstrated, that allows overcoming the acquired resistance of malignant cells to chemotherapy and reducing their toxic effects towards cells of normal tissues. The biocompatibility assessment of the studied nanomaterials confirms their potential as effective carriers for targeted drug delivery.

Functionalization of the Dx-nanopolymer complex with NSE resulted in a synergistic effect due to the lipophilic nature of the NSE. This modification facilitates rapid drug penetration into target cells, enhances the ability to overcome acquired tumor drug resistance, and accelerates the initiation of apoptosis. The study of apoptosis mechanisms revealed significant differences in the activation of signaling pathways when using Dx-NSE-

containing nanocomposites. The use of Dx-PC-NSE demonstrated distinct dynamics in the activation of apoptotic pathways. The activation of caspase-9 was delayed by up to 9 hours, suggesting a possible modulation of the mitochondrial pathway. At the same time, the effector caspase-3 showed significantly higher activity indicating the involvement of alternative signaling pathways, particularly the receptor-dependent cascade. After 12 hours, Dx-PC-NSE complex provided complete activation of apoptosis, whereas Dx and Dx-PC acted less effectively. The study of the activity of nanocomposites with immobilized Dx and NSE in mouse models showed a pronounced dose-dependent increase in the therapeutic activity of Dx against NK/Ly lymphoma and L1210 leukemia when co-immobilized with NSE. The results also indicate a significant role of the NSE in modulating side effects of Dx in vivo. Thus, a unique combination of a cytoprotective agent and antitumor drug on a drug delivery platform addresses two fundamental problems of cancer chemotherapy, namely: 1) reducing the effective dose of a chemotherapeutic agent without losing its therapeutic effect; 2) protecting normal cells from the toxic effects of doxorubicin due to the cytoprotective properties of the NSE. The results indicate the significant potential of using the Dx-NSE nanocomposite complex in clinical practice as a promising strategy for improving efficacy and safety in cancer chemotherapy. Our research focuses on berberine and its semi-synthetic 9-O-modified derivatives as potential antitumor agents. Their application is limited due to their low solubility, which leads to poor bioavailability, rapid metabolism in the body, and insufficient selectivity. To improve the action of berberine and its structurally modified derivatives, their immobilization on three different comb-like polymeric carriers was applied. It has been shown that the developed nanocomposites of berberine and 9-O-octyl-berberine on the polymeric nanocarriers demonstrated their high solubility and stability in aqueous medium, uniform penetration into tumor cells, and low toxicity to healthy tissues and organs of experimental mice, while maintaining effective therapeutic activity against wild-type mouse melanoma B16F10. A comparative study of branched polymeric scaffolds was carried out using: 1) poly(VEP-co-GMA)-graft-mPEG; 2) poly(VEP-co-GMA)-graft-pOX; 3) poly(PEGMA-co-DMM) containing poly(ethylene glycol)-methyl methacrylate (PEGMA) and dimethylmaleate (DMM) chains. They demonstrated high biocompatibility both in vitro and in vivo without causing significant cytotoxic effects in vitro even at high doses (>50  $\mu$ M). The total dose of these polymers in animals was 664 mg/kg, that corresponds to a polymer carrier containing 20 mg/kg of immobilized anticancer drug, which did not show toxicity to experimental animals. The potential side effects of the new polymeric carriers based on VEP-co-GMA and PEGMA-co-DMM in vivo were evaluated by analyzing the morphophysiological and biochemical parameters in C57/Bl6 mice. The highest biosafety potential was demonstrated by the polymeric nanocarrier poly(VEP-co-GMA)-graft-pEtOX, which was used as a platform for delivering experimental anticancer drugs. The antitumor activity of mineral nanoparticles based on iron(III) oxide functionalized with oleic acid and poly(ethylene oxide)-block-poly( $\epsilon$ -caprolactone), was studied, and molecular mechanisms of its action were proposed. The probable mechanism of cytotoxicity induced by magnetic nanoparticles (mag. SLPs) involves the generation of ROS, particularly  $\text{H}_2\text{O}_2$  and  $\text{O}_2^{\cdot-}$ , which contribute to cell death. The observed cell death mechanisms include both apoptosis characterized by cell cycle disruption and DNA fragmentation and necrosis, confirmed by the loss of membrane integrity as revealed by PI staining. Keywords: nanoscale carriers, antitumor drugs, cancer cells, apoptosis, multidrug resistance, reactive oxygen species.

**Державний реєстраційний номер ДіР:**

**Пріоритетний напрям розвитку науки і техніки:** Науки про життя, нові технології профілактики та лікування найпоширеніших захворювань

**Стратегічний пріоритетний напрям інноваційної діяльності:** Не застосовується

**Підсумки дослідження:** Теоретичне узагальнення і вирішення важливої наукової проблеми

**Публікації:**

- 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>. \*– Equal contribution

- 2. Świątek M., Panchuk R., Skorokhyd N., Černocho 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. Vol. 8, No. 205. P.1–18 (IF – 3,8, Q1).

<https://doi:10.3389/fchem.2020.00205> <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7161697/>

- 3. 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.

**Наукова (науково-технічна) продукція:** методи, теорії, гіпотези

**Соціально-економічна спрямованість:** поліпшення якості життя та здоров'я населення, ефективності діагностики та лікування хворих

**Охоронні документи на ОПВ:**

**Впровадження результатів дисертації:** Планується до впровадження

**Зв'язок з науковими темами:** 0122U002240, 0122U002241, 0117U000786

## VI. Відомості про наукового керівника/керівників (консультанта)

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові:**

1. Стойка Ростислав Стефанович

2. Rostyslav S. Stoika

**Кваліфікація:** д.б.н., професор, член-кор., 03.00.04

**Ідентифікатор ORCID ID:** 0000-0001-5719-2187

**Додаткова інформація:**

**Повне найменування юридичної особи:** Інститут біології клітини Національної академії наук України

**Код за ЄДРПОУ:** 25255758

**Місцезнаходження:** вул. Драгоманова, буд. 14/16, Львів, 79005, Україна

**Форма власності:** Державна

**Сфера управління:** Національна академія наук України

**Ідентифікатор ROR:**

## VII. Відомості про офіційних опонентів та рецензентів

**Офіційні опоненти**

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові:**

1. Іскра Руслана Ярославівна
2. Ruslana Y. Iskra

**Кваліфікація:** д. б. н., професор, 03.00.04**Ідентифікатор ORCID ID:** 0000-0001-7248-548X**Додаткова інформація:****Повне найменування юридичної особи:** Львівський національний університет імені Івана Франка**Код за ЄДРПОУ:** 02070987**Місцезнаходження:** вул. Університетська, буд. 1, Львів, 79000, Україна**Форма власності:** Державна**Сфера управління:** Міністерство освіти і науки України**Ідентифікатор ROR:****Власне Прізвище Ім'я По-батькові:**

1. Шульга Сергій Михайлович
2. Sergiy M. Shulga

**Кваліфікація:** д. б. н., професор, старший науковий співробітник, 03.00.20**Ідентифікатор ORCID ID:** 0000-0003-1080-8583**Додаткова інформація:****Повне найменування юридичної особи:** Державна установа "Інститут харчової біотехнології та геноміки Національної академії наук України"**Код за ЄДРПОУ:** 02128514**Місцезнаходження:** вул. Байди-Вишневецького, буд. 2-а, Київ, 04123, Україна**Форма власності:** Державна**Сфера управління:** Національна академія наук України**Ідентифікатор ROR:****Рецензенти****Власне Прізвище Ім'я По-батькові:**

1. Гончар Михайло Васильович
2. Mykhailo V. Honchar

**Кваліфікація:** д. б. н., професор, член-кор. НАН України, 03.00.04**Ідентифікатор ORCID ID:** 0000-0001-8861-4477**Додаткова інформація:****Повне найменування юридичної особи:** Інститут біології клітини Національної академії наук України

**Код за ЄДРПОУ:** 25255758

**Місцезнаходження:** вул. Драгоманова, буд. 14/16, Львів, 79005, Україна

**Форма власності:** Державна

**Сфера управління:** Національна академія наук України

**Ідентифікатор ROR:**

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові:**

1. Стасик Олег Володимирович

2. Oleh V. Stasyk

**Кваліфікація:** д. б. н., с.д., 03.00.11

**Ідентифікатор ORCID ID:** 0000-0001-8135-6102

**Додаткова інформація:**

**Повне найменування юридичної особи:** Інститут біології клітини Національної академії наук України

**Код за ЄДРПОУ:** 25255758

**Місцезнаходження:** вул. Драгоманова, буд. 14/16, Львів, 79005, Україна

**Форма власності:** Державна

**Сфера управління:** Національна академія наук України

**Ідентифікатор ROR:**

## VIII. Заключні відомості

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові  
голови ради**

Стасюк Наталія Євгенівна

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові  
головуючого на засіданні**

Стасюк Наталія Євгенівна

**Відповідальний за підготовку  
облікових документів**

Фінюк Наталія Степанівна (0938607841, nataliyafiniuk@gmail.com)

**Реєстратор**

УкрІНТЕІ

**Керівник відділу УкрІНТЕІ, що є  
відповідальним за реєстрацію наукової  
діяльності**



Юрченко Тетяна Анатоліївна