

РІШЕННЯ СПЕЦІАЛІЗОВАНОЇ ВЧЕНОЇ РАДИ ПРО ПРИСУДЖЕННЯ СТУПЕНЯ ДОКТОРА ФІЛОСОФІЇ

Спеціалізована вчена рада ДФ 35.051.110 Львівського національного університету імені Івана Франка Міністерства освіти і науки України, м. Львів, прийняла рішення про присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 09 Біологія за спеціальністю 091 Біологія на підставі прилюдного захисту дисертації «Цитотоксична дія похідного тiazолу в комплексі з ПЕГ-вмісними полімерними наночастинами» 29 серпня 2023 року.

Ільків (Попович) Марта Володимирівна, 26.09.1995 року народження, громадянка України, освіта повна вища. У 2018 році закінчила Львівський національний університет імені Івана Франка, здобула освітній ступінь магістра за спеціальністю «Біологія» та отримала професійну кваліфікацію «Магістр біології. Біолог. Викладач».

З 09.2018 р. по 09.2022 р. навчалася в аспірантурі на кафедрі біофізики та біоінформатики Львівського національного університету імені Івана Франка, форма навчання очна (денна).

Працює вчителем біології та основ здоров'я Стрийського ліцею імені Андрія Корчака з 08.2016 р. до цього часу.

Дисертацію виконано на кафедрі біофізики та біоінформатики Львівського національного університету імені Івана Франка Міністерства освіти і науки України, м. Львів.

Науковий керівник: **Бабський Андрій Мирославович**, доктор біологічних наук, професор, завідувач кафедри біофізики та біоінформатики Львівського національного університету імені Івана Франка Міністерства освіти і науки України, м. Львів.

Здобувачка має 15 наукових публікацій за темою дисертації, з них 0 статей у періодичних наукових виданнях інших держав, 6 статей у наукових фахових виданнях України (усі індексуються у наукометричній базі Scopus), 0 монографій:

1. Finiuk, N. S., Popovych, M. V., Shalai, Ya. R., Mandzynets', S. M., Hreniuh, V. P., Ostapiuk, Yu. V., Obushak, M. D., Mitina, N. E., Zaichenko, O. S., Stoika, R. S., & Babsky, A. M. (2021). Antineoplastic Activity In Vitro of 2-amino-5-benzylthiazol Derivative in the Complex with Nanoscale Polymeric Carriers. *Cytology and Genetics*, 55(1), 19–27. <https://doi.org/10.3103/s0095452721010084> (Scopus)

2. Ilkiv, M. V., Shalai, Ya. R., Ostapiuk, Yu. V., Mitina, N. E., Zaichenko, O. S., & Babsky, A. M. (2022). Safety profile of thiazole derivative and its complex with PEG-based polymeric nanoparticles on liver and blood cells in tumor-bearing mice. *Studia Biologica*, 16(4), 19–32. <https://doi.org/10.30970/sbi.1604.696> (Scopus)

3. Ilkiv, M. V., Shalai, Ya. R., Mazur, H. M., Manko, B. O., Manko, B. V., Ostapiuk, Yu. V., Mitina, N. E., Zaichenko, A. S., & Babsky, A. M. (2023). Bioenergetic characteristics of the murine Nemeth-Kellner lymphoma cells exposed to thiazole derivative in complex with polymeric nanoparticles. *The Ukrainian Biochemical Journal*, 94(6), 30–36. <https://doi.org/10.15407/ubj94.06.030> (Scopus)

У дискусії взяли участь голова і члени спеціалізованої вченої ради та присутні на захисті фахівці:

1. Манько Володимир Васильович, доктор біологічних наук, професор, завідувач кафедри фізіології людини і тварин Львівського національного університету імені Івана Франка Міністерства освіти і науки України, без зауважень.

2. Стасик Олег Володимирович, доктор біологічних наук, старший дослідник, завідувач відділу сигнальних механізмів клітини Інституту біології клітини Національної академії наук України, надав позитивний відгук із зауваженнями:

1. В огляді літератури ґрунтовно описано системи клітини, що відповідають за антиоксидантний захист, зокрема характерні зміни у зміни у злоякісних клітинах, метаболічні зміни останніх пов'язані з енергетичним метаболізмом, зокрема аберантну регуляцію гліколізу та глутамінолізу у пухлинних клітинах, а також зміни у регуляції функцій мітохондрій. В Огляді також охарактеризовано протипухлинні властивості похідних тiazолу та використання різних типів наноносіїв для підвищення ефективності протипухлинних препаратів. Огляд є добре написаним та чітко викладеним, хоча інколи занадто схематичним, а деякі важливі особливості полімерних наноносіїв, як наприклад їх імуногенність, не розглянуто. **Стор. 28.** «Інші джерела АФО включають пероксисоми (де супероксид і H_2O_2 генеруються ксантинооксидазою в пероксисомальному матриксі); Основним джерелом перекису гідрогену в пероксисомах є ферменти катаболізму жирних кислот. Також на Рис. 1.1. ксантинооксидаза показана як позапероксисомний ензим.

2. У тексті зустрічаються невдалі вирази, напр. (**Стор. 70**) «*похідне тiazолу БФ1 має тканинну специфічність щодо окремих ліній пухлинних клітин*».

3. **Стор. 70** «*вивчали цитотоксичну активність некон'югованого похідного тiazолу БФ1 та його комплексів з ПЕГ-вмісними полімерними носіями на клітинні лінії гліобластоми людини ліній U251, T98G, U373, гепатокарциноми людини лінії HepG2, гліоми щура лінії С6 та промієлоцитарного лейкозу людини лінії HL-60.*» Потрібно пояснити, чому саме ці модельні клітинні лінії раку використані в роботі.

4. **Стор. 75 Підсумок 3.1.** «*Досліджувані комплекси БФ1 з ПЕГ-ПН виявили широкий спектр вибіркового інгібування росту пухлинних клітин людини та щура різного тканинного походження.*» Нема висновку щодо цитотоксичності БФ1 та його комплексів щодо клітин гліом, для яких сполука та похідні виявились малоефективними з IC50 понад 7 мкМ.

5. **Розділ 3.2** Не аргументовано, чому електронномікроскопічне дослідження БФ1 та БФ1-ПН проводили на клітинах лімфоми миші, для яких не відоме IC50, а не скажімо клітинах гепатокарциноми, чи лейкозу миші HL-60, які були чутливими до дії відповідних препаратів *in vitro*.

6. Розділ “**Аналіз та узагальнення результатів**” містить ґрунтовний та деталізований порівняльний аналіз отриманих результатів з даними літератури. **Заувага:** «досліджувані комплекси БФ1+ПЕГ-ПН були, як і вільна БФ1, тканино специфічними», - коректніше говорити «специфічними щодо окремих клітинних ліній різного органного походження»

7. Зауваження щодо **висновку №3** «Зареєстровано збільшення вмісту активних форм Оксигену в клітинах лімфоми за впливу БФ1 та її комплексів з ПЕГ-ПН, які ймовірно є основними тригерами цитотоксичної дії досліджуваного похідного тiazолу.» видається занадто категоричним, - «одним із можливих тригерів».

8. **Загальні зауваги.** У роботі значна увага приділяється встановленню механізму впливу сполуки БФ1 та кон'югатів з ПЕГ БФ1-ПН на злоякісні клітини. Також у загальній схемі, яка узагальнює отримані результати щодо механізму дії БФ1 та похідних (Рис. 4.1.), вказується ендцитоз, як імовірний спосіб проникнення комплексів з ПН у клітину. Однак ні скавенджерів АФО, ні інгібіторів ендцитозу в експериментах *in vitro* для підтвердження запропонованого механізму дії досліджуваних сполук у роботі використано не було. Також доцільно було б приділити більше уваги експериментальним доказам механізму загибелі клітин за дії БФ1 та БФ1-ПН (апоптоз, некроз, фероптоз, автофагія тощо). Також недостатньо аргументовано в Результатах чи їх Аналізі, виходячи із даних *in vitro*, чому саме комплекс БФ1 з полімерним носієм Th1 було обрано для аналізу *in vivo*.

3. Цимбалюк Ольга Володимирівна – доктор біологічних наук, доцент, професор кафедри молекулярної біотехнології та біоінформатики Київського національного університету імені Тараса Шевченка Міністерства освіти і науки України, надала позитивний відгук із зауваженнями:

1. У підписах до рис. 3.1, 3.2 і 3.3 було б добре вказати розшифрування блоків А і Б. Також, для більшої наочності, було б добре представити дані цих рисунків у напівлогарифмічних координатах, оскільки вони візуалізують ефекти впливу на клітини досить широкого діапазону концентрацій (0.1-10 мкМ) речовин.

2. Оскільки іони кальцію є важливими регуляторами внутрішньоклітинних процесів та активаторами апоптозу, було б добре продовжити дослідження дисертаційної роботи із вивченням накопичення іонів Ca²⁺ у мітохондріях та особливостей Ca²⁺-сигналу в клітинах за дії похідного тiazолу в комплексі з ПЕГ-ПН.

4. Іскра Руслана Ярославівна, доктор біологічних наук, професор, професор кафедри фізіології людини і тварин Львівського національного університету імені

Івана Франка Міністерства освіти і науки України, надала позитивну рецензію із зауваженнями:

1. У підрозділі 2.1. «Сполуки, які використовували в роботі», на мій погляд, слід було описати процес утворення комплексів Th2, Th4 і Th6 (крім таблиці 2.1.), оскільки лише з результатів досліджень можна зрозуміти, що являють собою ці комплекси.

2. Незрозуміло чому всі препарати у дослідженнях на мишах вводили 10 днів після інокуляції пухлини, а доксорубіцин – 8 днів?

3. Не зовсім зрозуміло таке: на ст. 112 вказано, що тривалість життя нелікованих мишей з лімфомою NK/Ly становила 19 днів після інокуляції пухлини, а далі по тексту (на 114 ст.) – маса нелікованих мишей-пухлиноносіїв збільшилася за 27 днів на майже 20% з дня інокуляції.

4. У тексті дисертації зустрічаються деякі технічні помилки та неточності.

5. Бродяк Ірина Володимирівна, кандидат біологічних наук, доцент, доцент кафедри біохімії Львівського національного університету імені Івана Франка Міністерства освіти і науки України, надала позитивну рецензію із зауваженнями:

1. Декілька аббревіатур, які використовує у роботі автор, не пояснено в анотації (ПЕГ, EPR).

2. Незрозумілими є використані умовні скорочення ПЕГ-вмісних полімерних наноносіїв. Наприклад, полі(ВЕР-ко-ГМА)-графт-мПЕГ (Th1), полі(ПЕГМА) (Th3) та полі(ПЕГМА-ко-ДММ) (Th5).

3. Автор у роботі наводить дуже інформативний рисунок 1.4 про клітинне дихання нормальних і пухлинних клітин за аеробних та анаеробних умов, проте ні в тексті, ні в підписі до рисунку не пояснено відмінності між анаеробним та аеробним гліколізом. У цьому ж розділі “1.3. Клітинне дихання за онкологічних трансформацій” дисертанткою не описано причину різної кількості генерації АТФ (від 32 до 38 молекул) за повного окиснення однієї молекули глюкози.

4. В розділі 2.1 описано синтез і структуру лише трьох полімерних ПЕГ-ПН (Th1, Th3, Th5), а в таблиці 2.1 вже згадується три інших, спосіб отримання яких не описано.

5. У розділі “2.4. Утримання лабораторних мишей...” не наведено протокол Комітетом з контролю етичних норм поводження з тваринами біологічного факультету, який би підтверджував етичне поводження з тваринами.

6. У тексті роботи є декілька орфографічних та стилістичних помилок, які дещо погіршують сприйняття наукової інформації.

Загальна оцінка роботи і висновок.

Дисертація Ільків Марти Володимирівни на тему «Цитотоксична дія похідного тіазолу в комплексі з ПЕГ-вмісними полімерними наноносіями» є самостійною та ґрунтовною науковою працею, що виконана з дотриманням вимог

академічної доброчесності. Представлена дисертаційна робота є свідченням того, що біологи не стоять осторонь складної проблеми лікування онкохворих, адже ґрунтовні наукові дослідження проводяться в стінах класичного Університету задля удосконалення уже наявних терапевтичних ліків та з метою пошуку нових ефективних цільових методів лікування. Не викликає сумніву, що актуальними науковими дослідженнями є встановлення біологічних ефектів протипухлинних препаратів, зокрема цитотоксичного механізму похідного тіазолу N-(5-бензил-1,3-тіазол-2-іл)-3,5-диметил-1-бензофуран-2-карбоксаміду (БФ1) в комплексі з нанорозмірними поліетиленгліколь-вмісними полімерними носіями (ПЕГ-ПН) задля покращення розчинності досліджуваної речовини та підвищення її проникнення у пухлинні клітини. Вибір теми дослідження цілком виправданий, має важливе практичне значення, а актуальність роботи не викликає сумніву.

Дисертаційна робота Ільків М.В. «Цитотоксична дія похідного тіазолу в комплексі з ПЕГ-вмісними полімерними наноносіями» за змістом, рівнем наукової новизни, практичним значенням та характером висновків відповідає галузі знань 09 Біологія, спеціальності 091 Біологія та сучасним вимогам до оформлення дисертацій, затвердженим наказом Міністерства освіти і науки України від 12 січня 2017 р. № 40 «Про затвердження Вимог до оформлення дисертацій», а також затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 12.01.2022 р. № 44 «Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», а її автор – **Ільків Марта Володимирівна** – заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 09 Біологія за спеціальністю 091 Біологія.

Результати відкритого голосування:

«За» – п'ять членів ради,

«Проти» – жодна членів ради.

На підставі результатів відкритого голосування спеціалізована вчена рада ДФ 35.051.110 Львівського національного університету імені Івана Франка Міністерства освіти і науки України, м. Львів, присуджує **Ільків Марті Володимирівні** ступінь доктора філософії з галузі знань 09 Біологія за спеціальністю 091 Біологія.

Голова спеціалізованої
вченої ради
ДФ 35.051.110



проф. Володимир МАНЬКО

