

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Директор Інституту
експериментальної патології,
онкології і радіобіології
ім.Р.Є. Кавецького НАН України
д.б.н., проф.
Любов БУЧИНСЬКА



«11» липня 2025 р.

ВИСНОВОК

про наукову новизну, теоретичне та практичне значення результатів дисертації **Козак Тамари Павлівни** на тему: **«*Bifidobacterium animalis* як модифікатор процесів гліколізу в клітинах ліній раку молочної залози різних молекулярних підтипів»**, поданої на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 09 «Біологія» зі спеціальності 091 «Біологія»

Витяг

з протоколу № 3 фахового семінару відділу моніторингу пухлинного процесу та дизайну терапії Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології ім.Р.Є.Кавецького НАН України від «9» липня 2025 року.

Присутні: Головуючий на засіданні – заст. директора з наукової роботи, к.б.н., ст.досл. І.М. Воейкова.

Присутні: д.б.н., с.н.с. Ганусевич І.І., д.б.н., ст. досл. Безденежних Н.О., д.м.н. проф. Налескіна Л.А., д.б.н., проф. Лук'янова Н.Ю., д.б.н., с.н.с. Сарнацька В.В., д.ф-м.н, проф. Соляник Г.І., к.б.н., ст.д. Завелевич М.П., к.б.н, с.н.с. Шлапацька Л.М., к.б.н., ст.д. Федосова Н.І., к.б.н. Колесник Д.Л., к.б.н. Задворний Т.В., к.б.н. Маковецька Л.І., доктор філософії Коноваленко С.В.

Порядок денний:

Обговорення дисертаційного дослідження аспірантки денної форми навчання **Козак Тамари Павлівни** на тему: «*Bifidobacterium animalis* як модифікатор процесів гліколізу в клітинах ліній раку молочної залози різних молекулярних підтипів», поданої на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 09 «Біологія» зі спеціальності 091 «Біологія».

Науковий керівник – кандидат біологічних наук, старший дослідник **Лихова Олександра Олександрівна**, старший науковий співробітник відділу моніторингу пухлинного процесу та дизайну терапії Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є.Кавецького НАН України.

Рецензенти:

- доктор біологічних наук, с.н.с. **Ганусевич Ірина Іванівна** – завідувачка відділу патофізіології метастазування ІЕПОР ім. Р.Є. Кавецького НАН України;
- кандидат біологічних наук **Колесник Денис Леонідович** – старший науковий співробітник відділу патофізіології метастазування ІЕПОР ім. Р. Є. Кавецького НАН України.

Дисертація виконана у відділі моніторингу пухлинного процесу та дизайну терапії Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є.Кавецького НАН України. Тема дисертації затверджена на засіданні Вченої ради ІЕПОР ім.Р.Є.Кавецького (протокол №1 від 27 січня 2021 р.).

Усі дослідження відповідають вимогам та принципам біоетики, що підтверджено комісією з біоетики ІЕПОР ім. Р.Є. Кавецького НАН України (протокол № 2 від 18.03.2025 року).

Виступили:

Здобувач **Козак Тамара Павлівна** представила презентацію за основними положеннями дисертації **«*Bifidobacterium animalis* як модифікатор процесів гліколізу в клітинах ліній раку молочної залози різних молекулярних підтипів»**, поданої на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 09 «Біологія» зі спеціальності 091 «Біологія», в якій виклала основні положення своєї роботи, зокрема зупинилась на актуальності і науковій новизні теми дослідження, предметі, об'єкті, завданнях, а також висвітлила основні результати та висновки дисертаційного дослідження.

Після виступу **Козак Т.П.** присутніми на фаховому семінарі фахівцями були поставлені наступні запитання:

Д.ф.-м.н., проф. Соляник Г.І.: На гістограмах у Вашій презентації було показано співкультивування клітин у двох часових точках - 24 години та 48 годин. По кінетиці росту бактерій зрозуміло, що 24 години триває експоненційна фаза росту бактерій, тоді як з 24 до 48 години – фаза плато. Найбільш виражені зміни досліджених характеристик пухлинних клітин спостерігали саме через 48 годин співкультивування. Які були відмінності росту культури еукаріотичних і бактеріальних клітин у ці періоди і з чим вони можуть бути пов'язані? З якою метою Ви досліджували ефекти впливу бактерій через 24 години співкультивування?

Відповідь: Загалом, ми досліджували ростові характеристики культур клітин загалом протягом 72 годин. Крива росту біфідобактерій свідчить, що присутність клітин РМЗ не впливає на тривалість фаз росту бактерій, але сприяє збільшенню приросту біомаси *Bifidobacterium animalis*. Це може бути пов'язане як зі зміною рН, так і компонентного складу поживного середовища внаслідок життєдіяльності клітин РМЗ. Ми визначили, що для подальших досліджень ефектів біфідобактерій найбільш оптимальний час

співкультивування клітин - 48 годин. Крім того, саме через 48 годин співкультивування виявляється прояв дії бактерій на життєздатність пухлинних клітин. Однак, метаболічну активність пухлинних клітин оцінювали також і через 24 години їх співкультивування з бактеріями, оскільки клітини РМЗ різних молекулярних підтипів мають відмінності у швидкості росту.

Д.м.н., проф. Налєскіна Л.А.: Першим завданням Вашої роботи прописано: «Розробити та оптимізувати модель співкультивування *Bifidobacterium animalis* та клітин РМЗ». Оскільки при створенні моделі Ви застосовували живі бактерії, чи спостерігали Ви їх цитототоксичні ефекти на пухлинні клітини? Яким чином Ви оптимізували описану експериментальну модель?

Відповідь: Значний цитотоксичний ефект на клітини РМЗ ми спостерігали при внесенні високої концентрації бактерій (1/1000) або при співкультивуванні клітин протягом 72 годин. Оптимізація цієї моделі співкультивування полягала у підборі комплексу обов'язкових умов культивування, яких слід дотримуватись, та інформативних показників, які слід проаналізувати, для забезпечення відтворюваності експерименту в контрольованих умовах і адекватного аналізу отриманих результатів. До таких умов можна віднести оптимальну концентрацію бактерій по відношенню до пухлинних клітин; тривалість культивування – час, протягом якого процес співкультивування є контрольованим; біохімічні та біофізичні характеристики поживного середовища, таких як рН середовища, концентрація глюкози і лактату.

Д.м.н., проф. Налєскіна Л.А.: Чи можете Ви сформулювати коротко наукову новизну вашої роботи?

Відповідь: Вперше розроблено *in vitro* модель співкультивування живих бактеріальних і пухлинних клітин. Це детально описана і стандартизована методика, яка придатна для подальших досліджень в нашій лабораторії і може бути використана іншими дослідниками. Крім того,

вперше доведено, що *Bifidobacterium animalis* впливають на метаболізм пухлинних клітин, в даному випадку, клітин РМЗ, шляхом посилення гліколізу і зміни чутливості клітин РМЗ до хіміотерапії.

К.б.н., ст. досл. Завелевич М.П.: Чи було поживне середовище, яке придатне для оптимального росту клітин РМЗ, оптимальним для росту бактерій?

Відповідь: Це було одним із основних питань, яке ми поставили перед собою, коли почали планувати ці дослідження, оскільки нам потрібно було ко-культивувати два біологічних агенти, які зазвичай ростуть у різних лабораторних умовах. Дійсно, біфідобактерії краще ростуть на специфічному мікробіологічному середовищі. Однак, під час розробки моделі було перевірено і показано, що *Bifidobacterium animalis* здатні рости у поживному середовищі для культури клітин (DMEM+10% FBS). При цьому зберігається притаманна цим бактеріям кінетика росту, що підтверджено результатами, представленими на графіках.

К.б.н., ст. досл. Завелевич М.П.: Якщо екстраполювати співвідношення кількості бактерій до пухлинних клітин *in vitro*, чи можна сказати що воно близьке до того, яке можна спостерігати в організмі?

Відповідь: Так, відповідно до літературних даних, це можливо.

Д.ф.-м.н., проф. Соляник Г.І.: В клітинах тричі-негативного РМЗ лінії MDA-MB-231 після співкультивування з бактеріями швидкість споживання глюкози змінюється не сильно. Однак, експресія GLUT-1 в цих клітинах висока. Чим це можна пояснити? Чи може це бути причиною посилення цитотоксичної дії Паклітакселу на пухлинні клітини при застосуванні *Bifidobacterium animalis*?

Відповідь: Швидкість споживання глюкози в клітинах тричі-негативного раку MDA-MB-231 під дією бактерій змінюється менше в порівнянні з іншими досліджуваними клітинами РМЗ. Це може бути пов'язано з тим, що в клітинах MDA-MB-231 швидкість споживання глюкози загалом є найвищою серед досліджуваних клітин. Тобто, ці клітини у вихідному стані вже

надають перевагу гліколізу. На підтвердження цього вказує і високий вихідний рівень експресії GLUT-1, який не змінюється при додаванні біфідобактерій, оскільки вже знаходиться близько до максимальної межі (300 за методом H-score). Ми вважаємо, що підвищення чутливості MDA-MB-231 до Паклітакселу внаслідок дії *B.animalis* пов'язано з активацією окисного стресу в цих клітинах. Адже саме в клітинах лінії MDA-MB-231 спостерігались найбільші зміни продукції АФК при використанні бактерій, в порівнянні з іншими клітинами РМЗ.

Д.м.н., проф. Лук'янова Н.Ю.: Ви охарактеризували клітини РМЗ за молекулярним підтипом та ступенем злоякісності. Як Ви визначали ці параметри?

Відповідь: Дані щодо характеристики клітин РМЗ, які наведені у презентації, зібрані на основі літературних джерел. Посилання вказане на слайді. В цій роботі наведена загальноприйнята класифікація молекулярних підтипів РМЗ і їх розділення за ступенем злоякісності. Клітини класифікують за експресією рецепторів до естрогену, прогестерону, епідермального фактору росту 2. Також, в літературі клітинні лінії часто класифікують за рівнем експресії Ki-67, однак дані щодо цього показника у різних лабораторіях є досить суперечливими. В наших дослідженнях рецепторний статус клітин РМЗ не визначали. Ступінь злоякісності – комплексний показник, який характеризує клітини РМЗ за рецепторним статусом і проліферативним потенціалом, а також враховує їх міграційну та інвазивну активність, здатність до автономного росту тощо.

Д.б.н., проф. Лук'янова Н.Ю.: Як Ви вважаєте, механізм дії біфідобактерій пов'язаний з молекулярним підтипом, ступенем злоякісності чи метаболічним статусом цих клітин?

Відповідь: На мою думку, механізм дії *Bifidobacterium animalis* пов'язаний саме з метаболічним профілем досліджуваних пухлинних клітин.

К.б.н., с.н.с. Шлапацька Л.М.: Ви стверджуєте, що підібрали комплекс біохімічних і молекулярно-біологічних показників, які дозволяють оцінити

особливості метаболізму глюкози в злоякісно трансформованих клітинах. Це нові показники? Чим вони відрізняються від тих параметрів, які дослідники вивчають, коли досліджують метаболізм глюкози в клітинах?

Відповідь: Показники, які ми вимірюємо, є достатньо відомими. В даному випадку новим є саме їх комплексне визначення для оцінки метаболічних змін в клітинах РМЗ, спричинених дією *Bifidobacterium animalis*. Оскільки гліколітичний шлях метаболізму глюкози є надзвичайно важливим для пухлинних клітин нами був обраний перелік показників, які його характеризують. Зокрема, **біохімічні** - це швидкість споживання глюкози та продукції лактату, активність ферментів лактатдегідрогенази і глюкозо-6-фосфатдегідрогенази – для визначення напрямку змін метаболізму в досліджуваних клітинах РМЗ та **молекулярно-біологічні показники** – це рівень експресії GLUT-1, який за літературними даними є саме транспортером глюкози, експресія якого зростає при гліколізі. Також, це експресія транскрипційного фактору STAT-6, що може регулювати енергетичний метаболізм глюкози в злоякісних клітинах шляхом контролю активності ферментів, які лімітують швидкість гліколізу, або експресії GLUT1, та експресія рецепторів інсуліну, оскільки вони регулюють споживання глюкози клітинами.

З рецензією на роботу виступили:

- доктор біологічних наук, старший науковий співробітник Ганусевич Ірина Іванівна – завідувачка відділу патофізіології метастазування ІЕПОР ім.Р.Є.Кавецького (рецензія додається).
- кандидат біологічних наук Колесник Денис Леонідович – старший науковий співробітник відділу патофізіології метастазування ІЕПОР ім.Р.Є.Кавецького. (рецензія додається).

В обговоренні дисертаційного дослідження взяли участь:

Д.м.н., проф. Налєскіна Л.А.: Дисертаційна робота є цікавою, різноспрямованою, містить нові дані, які відкривають перспективу для

подальших досліджень в системі *in vivo*. Але є й зауваження: потрібно додати загальну схему експерименту, детальніше представити наукову новизну отриманих результатів, змінити формулювання завдань та висновків. Разом з тим, робота є якісною та гідною представлення на офіційному захисті.

Д.ф.-м.н., проф. Соляник Г.І.: Дана робота за своїм виконанням та змістом перевищує обсяг роботи, поданої на здобуття ступеня доктора філософії. Через це є складність у презентації отриманих результатів. У висновках потрібно описати ті результати, які найкраще будуть висвітлювати найбільш вагомі зміни досліджених показників. На мою думку, потрібно більше уваги зосередити на описі метаболічного профілю клітин РМЗ. Розроблена модель співкультивування пухлинних клітин з бактеріями є унікальною і надзвичайно перспективною, оскільки має широкий потенціал для застосування в подальших дослідженнях. Робота виконана на високому теоретичному і методичному рівнях та рекомендується до представлення на офіційному захисті.

Д.б.н., проф. Бучинська Л.Г.: Робота є актуальною, виконана на високому методологічному рівні, а створена експериментальна модель співкультивування еукаріотичних і прокаріотичних клітин в системі *in vitro* має перспективу для проведення процедури патентування. Вважаю, що робота може бути рекомендована до офіційного захисту.

ВИСНОВОК

про наукову новизну, теоретичне та практичне значення результатів дисертації **Козак Тамари Павлівни** на тему: «*Bifidobacterium animalis* як модифікатор процесів гліколізу в клітинах ліній раку молочної залози різних молекулярних підтипів», поданої на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 09 «Біологія» зі спеціальності 091 «Біологія».

Актуальність теми. Дисертаційна робота присвячена вирішенню важливої проблеми фундаментальної онкології – вивченню модифікуючого впливу представників мікробіоти людини на метаболічний фенотип злоякісних клітин, зокрема, клітин РМЗ. Однією із ключових характеристик злоякісного процесу є здатність пухлинних клітин до метаболічного репрограмування — переключення між енергетичними шляхами з метою забезпечення їх життєздатності, проліферації, інвазивного потенціалу та виживання в умовах терапевтичного тиску. Особливу увагу привертає метаболізм глюкози, оскільки саме гліколіз, навіть за наявності кисню, стає домінантним енергетичним шляхом у більшості пухлин, забезпечуючи клітини як енергією, так і проміжними метаболітами для синтезу макромолекул. У злоякісних клітинах активне поглинання глюкози забезпечується високою експресією транспортерів GLUT, а кінцеві продукти метаболізму — зокрема лактат — відіграють сигнальну роль, беручи участь у підтримці злоякісного фенотипу пухлинних клітин. Метаболізм злоякісних клітин регулюється клітинними, позаклітинними і розчинними компонентами пухлинного мікрооточення. Сьогодні новим компонентом пухлинного мікрооточення визнано мікробіом, який має надзвичайно тісний та складний взаємозв'язок з пухлиною. Одними із основних представників мікробіоти молочної залози є анаеробні молочно-кислі бактерії, зокрема представники роду *Bifidobacterium*. На сьогодні доведено, що біфідобактерії можуть інгібувати проліферацію злоякісних клітин шляхом активації прокаспаз і посилення регуляції проапоптичних білків Вах, доведена їх протизапальна активність. Однак існує думка, що *Bifidobacterium*, як і інші

молочнокислі бактерії, здатні посилювати ефект Варбурга в пухлинних клітинах шляхом підвищення біодоступності лактату і, тим самим, впливати на прогресування пухлини. На сьогодні бракує цільових досліджень, присвячених аналізу впливу *B. animalis subsp. lactis* на метаболізм глюкози саме в клітинних моделях РМЗ, особливо з урахуванням різних молекулярних підтипів клітин. Актуальність таких досліджень зумовлена тим, що різні підтипи РМЗ характеризуються відмінним метаболічним фенотипом, що включає варіабельність у використанні глюкози, активності пентозофосфатного шляху або компенсаційного OXPHOS. Слід відмітити, що найчастіше для проведення експериментів із залученням мікроорганізмів в системі *in vitro* застосовують інактивовані теплом бактерії, однак, хоча вони й зберігають цілісність компонентів клітинної стінки, ефекти, отримані від взаємодії саме живих бактерій є набагато більш інформативними та вираженими. У зв'язку з цим, вибір теми дисертаційної роботи обумовлений необхідністю комплексного аналізу впливу *Bifidobacterium animalis* на певні показники гліколізу та сигнальні шляхи, асоційовані із метаболізмом глюкози в клітинах РМЗ.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами:
Дисертаційна робота виконана у відділі моніторингу пухлинного процесу та дизайну терапії Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України в рамках програми «Клітинний банк ліній з тканин людини та тварин» (2020-2021pp.), науково-дослідної роботи «Вивчення впливу представників лактобактерій, біфідобактерій та умовно-патогенних представників мікробіоти людини на особливості реалізації механізмів метаболічних порушень при пухлинному процесі» (2022-2026 pp., № державної реєстрації 0121U113840), та Лабораторії колоректального раку Едуарда Батлье при Інституті біомедичних досліджень IRB Barcelona (Colorectal Cancer Laboratory, Institute for Research in Biomedicine (IRB Barcelona)) за фінансової підтримки Спеціальних стипендій для дослідників з України від Наукової фундації Іспанської

асоціації проти раку AECC (2022-2023, Ayudas extraordinarias investigadores de Ucrania – Fundacion cientifica asociacion española contra el cancer AECC 2022), а також стипендії НАН України для молодих вчених «Показники окремих ланок метаболізму глюкози і окисно-відновного потенціалу клітин РМЗ людини *in vitro* після їх культивування з представниками мікробіоти людини виду *Bifidobacterium animalis*» (2024-2025 pp).

Наукова новизна.

Вперше розроблено, оптимізовано та валідовано методику співкультивування клітин РМЗ різних молекулярних підтипів із живими бактеріями виду *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* BB-12 в середовищі для культури клітин *in vitro*.

Поглиблено наукові знання щодо ростових і метаболічних характеристик *Bifidobacterium animalis* за умови їх культивування у поживному середовищі для культур еукаріотичних клітин: lag-фаза росту *B. animalis* складає 6 годин, log-фаза - 24 години.

Вперше показано, що співкультивування клітин РМЗ з *Bifidobacterium animalis* призводить до підвищення швидкості споживання глюкози і продукції лактату, активності лактатдегідрогенази і змін активності глюкозо-6-фосфатдегідрогенази в клітинах РМЗ як люмінального, так і базального молекулярних підтипів, що свідчить про посилення гліколітичного шляху метаболізму глюкози.

Вперше встановлено, що *Bifidobacterium animalis* впливає на сигнальні шляхи метаболізму глюкози в клітинах РМЗ люмінального та базального молекулярних підтипів шляхом модуляції експресії рецепторів інсуліну, підвищення експресії транскрипційного фактора STAT6, а в клітинах люмінального підтипу ще й за рахунок посилення експресії транспортера глюкози GLUT1.

Вперше за допомогою інгібітора гліколізу 2-дезоксиглюкози підтверджено, що співкультивування клітин РМЗ люмінального підтипу ліній

MCF-7 і T47D з *Bifidobacterium animalis* призводить до репрограмування метаболічного профілю клітин у бік посилення гліколізу.

Вперше встановлено, що в клітинах MCF-7 *Bifidobacterium animalis* потенціює ефекти метформіну як активатора гліколізу, а в клітинах T47D спрямовує дію метформіну у бік посилення пентозофосфатного шляху.

Вперше доведено, що співкультивування клітин РМЗ люмінального підтипу з *Bifidobacterium animalis* не впливає на їх чутливість до цитотоксичної дії Паклітакселу, однак в клітинах базального підтипу лінії MDA-MB-231 обробка *біфідобактеріями* призводить до посилення цитотоксичної дії Паклітакселу, що супроводжується синергічним посиленням гліколізу і пентозофосфатного шляху.

Практичне значення одержаних результатів.

Розроблена модель контрольованого співкультивування еукаріотичних клітин із життєздатними бактеріальними культурами *in vitro* є зручним інструментом для подальшого вивчення складних взаємодій між елементами пухлинного мікрооточення і злоякісно трансформованими клітинами.

Отримані фундаментальні дані розширюють існуючі уявлення про механізми взаємодії представників мікробіоти, зокрема біфідобактерій, і злоякісно трансформованих клітин, які відрізняються за своїм проліферативним потенціалом і метаболічним фенотипом.

Результати проведених досліджень обґрунтовують доцільність подальшого вивчення молочно-кислих бактерій як регуляторів метаболічного фенотипу злоякісних клітин, що може стати основою для розробки інноваційних підходів до метаболічної терапії злоякісних новоутворень.

Обґрунтованість та достовірність наукових положень, висновків та рекомендацій, що містяться в дисертації. В межах виконання дисертаційної роботи були поставлені конкретні завдання дослідження, які відповідають сформульованій меті. Достовірність наукових положень, описаних у експериментальних розділах дисертації, базується на значному

масиві одержаних експериментальних даних. Дослідження проведено з використанням різних методів досліджень, що дозволило зробити дисертантці обґрунтовані висновки на основі власних отриманих експериментальних даних. В дисертаційній роботі Козак Т.П. не виявлено порушень академічної доброчесності в розумінні Закону «Про освіту».

Повнота опублікування результатів дисертації та особливий внесок здобувача до всіх наукових публікацій, опублікованих із співавторами та зарахованих за темою дисертації. За матеріалами дисертації опубліковано 8 наукових робіт, в тому числі, 4 статті, які опубліковані у фахових виданнях із переліку затверджених МОН України; 5 тез, опублікованих у наукових збірниках і матеріалах міжнародних та українських наукових конференцій та з'їздів. Наукові публікації за кількістю і якістю відповідають вимогам п. 8, 9 «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 №44 від 12 січня 2022 року (зі змінами, внесеними згідно із постановою Кабінету Міністрів України №341 від 21.03.2022р. та постановою Кабінету Міністрів України №502 від 19.05.2023р.).

1. **Kozak T., Lykhova O., Serhiichuk T., Bezdieniezhnykh N., Chekhun V.** (2023). Optimization of experimental model systems for evaluating reciprocal influence of *Bifidobacterium animalis* and human breast cancer cells *in vitro*. *Experimental Oncology*. - 2023; 45(4): 504–514. <https://doi.org/10.15407/exp-oncology.2023.04.504>. (Scopus Q4, *Особистий внесок здобувача*: вивчення ростових і метаболічних характеристик *Bifidobacterium animalis*, оцінка життєздатності клітин РМЗ різних молекулярних підтипів за умови їх співкультивування з живими та інактивованими теплом біфідобактеріями, визначення концентрації і життєздатності *Bifidobacterium animalis* мікробіологічними методами, аналіз літературних джерел, написання та оформлення статті).

2. **Козак Т.П.,** Лихова О.О. (2024). Пригнічення проліферації та підвищення експресії проапоптотичних білків в клітинах раку молочної залози людини після їх співкультивування з *Bifidobacterium animalis in vitro*. Онкологія. – 2024; 26 (1):29-37. DOI: <https://doi.org/10.15407/oncology.2024.01.029> (Категорія «Б», Особистий внесок здобувача: визначення життєздатності і продукції активних форм кисню в клітинах раку молочної залози людини різних молекулярних підтипів після їх співкультивування з *Bifidobacterium animalis*, імуноцитохімічні дослідження щодо визначення експресії маркерів проліферації та апоптозу, аналіз літературних джерел, написання та оформлення статті).

3. **Kozak T.,** Lykhova O., Chekhun V. (2025). Reprogramming of glucose metabolism in human breast cancer cells after co-cultivation with *Bifidobacterium animalis*. Experimental Oncology. - 2025; 47(1). <https://doi.org/10.15407/exp-oncology.2025.01> (Scopus Q4, Особистий внесок здобувача: вивчення метаболічного профілю клітин РМЗ людини різних молекулярних підтипів біохімічними методами, оцінка експресії білків, асоційованих з регуляцією сигнальних шляхів метаболізму глюкози методом імуноцитохімічного аналізу та проточної цитометрії, статистичний аналіз даних, аналіз літературних джерел, написання та оформлення статті).

4. **Kozak T.P., Lykhova O.O., Virych P.A., Chekhun V.F.** Modification of breast cancer cells' sensitivity to metformin due to co-cultivation with *B. animalis*. Biotechnologia Acta, 2025; 18(2): 54–56. <https://doi.org/10.15407/biotech18.02.054>. (Категорія «Б», Особистий внесок здобувача: проводила співкультивування клітин раку молочної залози з *Bifidobacterium animalis*, визначала життєздатності клітин, приймала участь у написанні та оформленні статті).

5. **Козак Т.,** Лихова О., Безденежних Н., Чехун В. Зміни метаболізму глюкози в клітинах РМЗ людини після їх співкультивування з *Bifidobacterium animalis in vitro*. Book of Abstracts Contains the Materials of the

7 Th Congress of the All-Ukrainian Public Organization «Ukrainian Society of Cell Biology» with International Representation, 2024: 38. <https://doi.org/10.30970/uscb.2024>.

6. **Kozak T.**, Lykhova O., Bezdieniezhnykh N. The increase in sensitivity of ER+PR+ breast cancer cells to 2-deoxyglucose as a result of co-cultivation with *Bifidobacterium animalis in vitro*. Proceedings of the XIV International Scientific and Practical Conference, 2025: 46–48. <https://doi.org/10.46299/ISG.2025.1.14>.

7. **Kozak T.**, Lykhova O. Bifidobacterium animalis and metformin as modifiers of glucose metabolism by breast cancer cells *in vitro*. In Advancements in Life Sciences: Proceedings of the XXII International Scientific Conference of Students and Young Scientists “Shevchenko Spring” . Kyiv, 2025:185–187. Kyiv: VPC "Kyivskyi Universytet".

8. **Козак Т.П.**, Лихова О.О., Безденежних Н.О. Особливості впливу *Bifidobacterium animalis* на життєздатність клітин РМЗ людини *in vitro*. У «Єдине здоров'я – 2024»: Матеріали міжнародної наукової конференції (м. Київ, Україна, 19–20 вересня 2024 р.) , с. 13–14.

Відомості щодо проведення біоетичної експертизи дисертаційних досліджень. Матеріали дисертаційних досліджень відповідають нормам біоетики, що засвідчено висновком комісії з біоетики Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України (протокол №2 від 18.03.2025 року).

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є закінченим дослідженням, виконаним безпосередньо автором. Спільно з науковим керівником сформовано мету і завдання, розроблено дизайн та план дослідження, узагальнено отримані результати та сформульовано висновки дисертаційної роботи. Автором здійснено інформаційний пошук та аналіз сучасної літератури за тематикою роботи. Здобувачем особисто виконано експериментальну частину роботи та статистичну обробку отриманих даних. Дисертантом повністю виконано індивідуальний план наукової роботи та

індивідуальний навчальний план. Дисертант брав безпосередню участь у підготовці наукових публікацій до друку.

Апробація результатів дисертації. Основні положення та результати дисертаційної роботи були представлені на: Міжнародній науковій конференції «Єдине здоров'я – 2024» (19–20 вересня 2024, м. Київ, Україна), Конференції молодих науковців «Актуальні проблеми біохімії та біотехнології – 2025» (5-6 травня 2025, м. Київ, Україна); VII Конгресі Всеукраїнської громадської організації «Українське товариство клітинної біології» з міжнародною участю (11-13 вересня 2024, м. Львів, Україна,); XIV Міжнародній науково-практичній конференції «International Scientific Group» (8-11 квітня 2025, онлайн-засідання, Відень, Австрія) та XXII Міжнародній науковій конференції студентів та молодих вчених «Шевченківська Весна – 2025» (23-25 квітня 2025, м. Київ, Україна)

Відповідність дисертації вимогам МОН України, що пред'являються до дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії. За своєю актуальністю, обсягом проведених досліджень, науковою новизною та практичним значенням, змістом та оформленням, повнотою висвітлення результатів досліджень у наукових працях дисертаційна робота Т.П. Козак на тему: **«*Bifidobacterium animalis* як модифікатор процесів гліколізу в клітинах ліній раку молочної залози різних молекулярних підтипів»**, повністю відповідає вимогам п.5 - 9 «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 №44 від 12 січня 2022 року (зі змінами, внесеними згідно із постановою Кабінету Міністрів України №341 від 21.03.2022р. та постановою Кабінету Міністрів України №502 від 19.05.2023р.).

Рецензенти рекомендують: 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 (зі змінами, внесеними згідно із постановою Кабінету Міністрів України №341 від 21.03.2022р. та постановою Кабінету Міністрів України №502 від 19.05.2023р.).

такий склад разової ради:

Голова ради:

Ганусевич Ірина Іванівна, доктор біологічних наук, старший науковий співробітник, завідувачка відділу патофізіології метастазування ІЕПОР ім. Р.Є. Кавецького НАН України.

Рецензенти:

Федосова Наталія Іванівна, кандидат біологічних наук, старший дослідник, провідний науковий співробітник відділу моніторингу пухлинного процесу та дизайну терапії ІЕПОР ім. Р.Є. Кавецького НАН України;

Колесник Денис Леонідович, кандидат біологічних наук, старший науковий співробітник відділу патофізіології метастазування ІЕПОР ім. Р.Є. Кавецького НАН України.

Офіційні опоненти:

Колибо Денис Володимирович, доктор біологічних наук, професор, член-кореспондент НАН України, головний науковий співробітник відділу молекулярної імунології Інституту біохімії ім. О.В. Палладіна НАН України;

Островська Галина Віталіївна, доктор біологічних наук, професор, професор кафедри цитології, гістології та біології розвитку ННЦ «Інститут біології та медицини» КНУ імені Тараса Шевченка.

У результаті попередньої експертизи дисертації **Козак Тамари Павлівни** і повноти публікації основних результатів дослідження

УХВАЛЕНО:

1. Затвердити висновок про наукову новизну, теоретичне та практичне значення результатів дисертації **Козак Тамари Павлівни** на тему: **«*Bifidobacterium animalis* як модифікатор процесів гліколізу в клітинах ліній раку молочної залози різних молекулярних підтипів»**.

2. Констатувати, що за актуальністю, ступенем наукової новизни, обґрунтованістю, науковою та практичною значимістю здобутих результатів дисертація Козак Т.П. відповідає спеціальності 091 «Біологія» та 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 (в редакції постанови Кабінету Міністрів України від 19 травня 2023 р. № 502 та Постанови Кабінету Міністрів України від 03.05.2024 № 507), пп. 6 - 9 «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 (зі змінами, внесеними згідно із постановою Кабінету Міністрів України №341 від 21.03.2022р. та постановою Кабінету Міністрів України №502 від 19.05.2023р.).

3. Рекомендувати дисертацію **Козак Т.П.** на тему: **«*Bifidobacterium animalis* як модифікатор процесів гліколізу в клітинах ліній раку молочної залози різних молекулярних підтипів»**, до захисту на здобуття ступеня доктора філософії у разовій спеціалізованій вченій раді за спеціальністю 091 «Біологія».

4. Рекомендувати вченій раді ІЕПОР ім. Р.Є.Кавецького НАН України затвердити склад разової спеціалізованої вченої ради:

Голова ради:

Ганусевич Ірина Іванівна, доктор біологічних наук, старший науковий співробітник, завідувачка відділу патофізіології метастазування ІЕПОР ім. Р.Є. Кавецького НАН України.

Рецензенти:

Федосова Наталія Іванівна, кандидат біологічних наук, старший дослідник, провідний науковий співробітник відділу моніторингу пухлинного процесу та дизайну терапії ІЕПОР ім. Р.Є. Кавецького НАН України;

Колесник Денис Леонідович, кандидат біологічних наук, старший науковий співробітник відділу патофізіології метастазування ІЕПОР ім. Р.Є. Кавецького НАН України.

Офіційні опоненти:

Колибо Денис Володимирович, доктор біологічних наук, професор, член-кореспондент НАН України, головний науковий співробітник відділу молекулярної імунології Інституту біохімії ім. О.В. Палладіна НАН України;

Островська Галина Віталіївна, доктор біологічних наук, професор, професор кафедри цитології, гістології та біології розвитку ННЦ «Інститут біології та медицини» КНУ імені Тараса Шевченка.

Головуюча на засіданні

заст. директора з наукової роботи

ІЕПОР ім.Р.Є. Кавецького НАН України

к.б.н., ст. досл.

Ірина ВОЄЙКОВА