

Облікова картка дисертації

I. Загальні відомості

Державний обліковий номер: 0824U003599

Особливі позначки: відкрита

Дата реєстрації: 17-12-2024

Статус: Запланована

Реквізити наказу МОН / наказу закладу:



II. Відомості про здобувача

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Процюк Вікторія Володимирівна

2. Viktoriia V. Protsiuk

Кваліфікація:

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0001-6909-6993

Вид дисертації: доктор філософії

Шифр наукової спеціальності: 222

Назва наукової спеціальності: Медицина

Галузь / галузі знань: охорона здоров'я

Освітньо-наукова програма зі спеціальності: 222

Дата захисту: 13-12-2024

Спеціальність за освітою: Лікувальна справа

Місце роботи здобувача: Івано-Франківський національний медичний університет

Код за ЄДРПОУ: 02010758

Місцезнаходження: вул. Галицька, буд. 2, Івано-Франківськ, 76018, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство охорони здоров'я України

Ідентифікатор ROR:

Сектор науки: Університетський

III. Відомості про дисертацію

Шифр спеціалізованої вченої ради (разової спеціалізованої вченої ради): 7160

Повне найменування юридичної особи: Івано-Франківський національний медичний університет

Код за ЄДРПОУ: 02010758

Місцезнаходження: вул. Галицька, буд. 2, Івано-Франківськ, 76018, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство охорони здоров'я України

Ідентифікатор ROR:

Сектор науки: Університетський

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

Повне найменування юридичної особи: Івано-Франківський національний медичний університет

Код за ЄДРПОУ: 02010758

Місцезнаходження: вул. Галицька, буд. 2, Івано-Франківськ, 76018, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство охорони здоров'я України

Ідентифікатор ROR:

Сектор науки: Університетський

V. Відомості про дисертацію

Мова дисертації: Українська

Коди тематичних рубрик: 34.27, 61.49.35, 76

Тема дисертації:

1. Дослідження протигрибкових властивостей нових синтетичних гетероциклічних сполук.
2. Research on the antifungal properties of new synthetic heterocyclic compounds thiazolidine derivatives.

Реферат:

1. В ході виконання дисертаційної роботи було проведено скринінг протигрибкових властивостей 335 вперше синтезованих гетероциклічних сполук відносно ізолятів грибів роду *Candida* spp. з різними рівнями резистентності до антимікотиків. Протигрибковий ефект на азолорезистентні штами проявили близько 107 сполук (31,94 %), на азолочутливі штами – 113 (33,73 %). Проведено порівняльний аналіз хімічної структури встановлених сполук-лідерів з антифунгальною активністю. Сполуки L 95, L 1369 та L 1558 є похідними 3-((1H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)-піролідин-2,5-діону (3-ТТПД), які в положенні 1 містять 4-R-фенільне кільце з різними замісниками (H, Cl, Br). При короткотривалому (7 днів) впливі речовин L 95 та L 1558 в концентраціях MIC50 на *Candida albicans* (ATCC MYA-2876) формування резистентності до них не відбувалося (P=0,116; F<Fкрит.; F=4,000; Fкрит.=7,709). Встановлено, що змін концентрацій MIC досліджуваних сполук відносно

штамів з активними генами резистентності чи пригніченими не спостерігалось, на відміну від зміни MIC для флюконазолу (MIC FCZ відносно штамів з пригніченими генами – 0,8– 6,25 мкг/мл, MIC FCZ відносно штамів з активними генами – 50–100 мкг/мл). На панелі, сформованій із 10 штамів *C. albicans* одиночними мутаціями та 90 штамів з подвійними мутаціями в генах 10 різних трансмембранних ефлюкських помп, продемонстровано, що деактивація різних ефлюкських помп не впливає на чутливість до похідних 3-ТТПД, зокрема до сполуки L 95. Отже, похідні 3-ТТПД не впливають на шляхи біосинтезу ергостеролу і не є субстратами для відомих ефлюкських помп *C. albicans*. Уперше встановлено достовірну синергічну протигрибкову взаємодію досліджуваних похідних 3-ТТПД з флюконазолом на рівні фунгістатичного ефекту відносно азолорезистентних штамів кандид. Середні значення кратності зниження MIC50 флюконазолу для FLUC-S штамів *Candida albicans* в присутності 1/4 – 1/16 MIC сполуки L 95 становили (3,0±0,5) – (5,0±1,5), сполуки L 1369 – (12,0 ± 2,0) – (16,0 ± 0,03), сполуки L 1558 – 1,0 ± 0,25. У FLUC-R штамів *Candida spp.* спостерігається достовірно ($P < 0,01$) більша кратність зниження MIC50 флюконазолу при його комбінації із сполукою L 95. Похідні 3-ТТПД також потенціюють антифунгальну дію каспофунгіну у *Candida albicans* (кратність зниження MIC90 і MIC50 у 2–4 рази). Встановлено, виразний вплив похідних 3-ТТПД на біологічні властивості кандидат, асоційовані з їх вірулентністю. Під дією сполук L 95 та L 1558 в концентраціях MIC відповідно 96,0 ± 0,30 % і 89,02 ± 0,5 % клітин колекційного штаму *C. albicans* ATCC MYA-2876 втрачали здатність до філаментації (процесу переходу грибових клітин з форми бластоспор у ниткоподібну форму). В присутності даних сполук розмір ростових трубок тест-штаму зменшувався на 68–82 % ($P < 0,001$). У фунгістатичних і субфунгістатичних концентраціях похідні 3-ТТПД виразно впливають на різні етапи процесу біоплівкоутворення, що найкраще проявляється на високоадгезивних штаммах *Candida spp.* Вплив на адгезивні властивості штаму *C. tropicalis* був значно менш виражений. Тільки речовина L 1369 в концентрації 20 мкг/мл знижувала показники адгезії *C. tropicalis*: СПА на 36,17 ± 0,98 %, ІАМ на 27,12 ± 0,91 % і КА на 12,5 ± 0,67 % ($P < 0,05$). В усьому дослідженому діапазоні концентрацій речовини L 1369 та L 95 пригнічували утворення біоплівок штамом *C. albicans* (ATCC MYA-2876) на полімерному матеріалі. За умови дії речовини L 1369 пригнічення біоплівкоутворення відбувається на 48,33–50,43 % ($P < 0,05$), при дії речовини L 95 – на 55,64–57,5 % ($P < 0,05$). Проте похідні 3-ТТПД не володіють здатністю руйнувати уже сформовані біоплівки *C. albicans*. ($P < 0,05$). Результати токсикологічного аналізу *in silico* за допомогою програмного забезпечення GUSAR-online дозволяють віднести досліджені похідні 3-ТТПД до малотоксичних і практично нетоксичних речовин (V класу токсичності при внутрішньоочеревному та IV класу токсичності – при пероральному введенні). Експериментально перевірено токсичний ефект похідних 3-ТТПД в культурі людських ембріональних клітин нирок HEK-293 та нематод *C. elegans*. Сполуки L 95 та L 1558 в концентраціях MIC50 майже не проявляють токсичного ефекту, про що свідчить відсутність посиленого виділення ЛДГ в позаклітинне середовище (% цитотоксичності – 1,6 ± 0,35% та 12,63 ± 2,61% відповідно, контроль – 2,86 ± 0,01 %). Експозиція із сполуками L 95 і L 1558 в концентраціях MIC50 впродовж 24–48 год. не чинить токсичного ефекту на інтактні організми нематод *Caenorhabditis elegans*. Ключові слова: тіазолідини, гетероциклічні сполуки, протигрибкова активність, гриби роду *Candida spp.*, 1,2,4-тріазол-3(5)-тіол, піролідин-2,5-діон, збудники опортуністичних мікозів, протигрибкові препарати, антифунгальна резистентність, кандидоз, біологічна активність.

2. A comparative analysis of the chemical structure of the lead compounds with antifungal activity was conducted. Compounds L 95, L 1369, and L 1558 are derivatives of 3-((1H-1,2,4-triazol-3-yl)thio)-pyrrolidine-2,5-dione (3-TTPD) and contain a 4-R-phenyl ring with various substituents (H, Cl, Br) at position 1. The presence of a phenyl radical near the nitrogen atom in the pyrrolidine ring contributes to an expanded spectrum and increased antifungal activity. The antifungal activity of the studied compounds depends on the nature of the substituent in the 4-phenyl radical: Br > Cl > H. Scanning electron microscopy demonstrated a dose-dependent survival of fungi and their morphological characteristics after 24 hours of exposure to 3-TTPD derivatives (L 95). At the MIC concentration of L 95, 0.95 ± 0.02% of *Candida albicans* cells, 0.63 ± 0.31% of *Candida auris* cells, and 1.20 ± 0.27% of *Candida glabrata* cells remained viable. Morphological changes were observed, including a reduction in cell size compared to control samples: *Candida auris* cells decreased by 48–51% ($p < 0.005$), *Candida glabrata* cells by 33–

49% ($p < 0.005$), and *Candida albicans* cells by 14-17% ($p > 0.1$). These changes, along with the appearance of numerous bubble-like protrusions on the cell wall and its ruptures, indicated a fungicidal action of 3-TTPD derivatives. For the first time, a synergistic antifungal interaction between 3-TTPD derivatives and fluconazole was established at the fungistatic level against azole-resistant *Candida* strains. The average reduction in fluconazole MIC₅₀ for FLUC-S *Candida albicans* strains in the presence of 1/4 to 1/16 MIC of L 95 was (3.0 ± 0.5) to (5.0 ± 1.5) , for L 1369 – (12.0 ± 2.0) to (16.0 ± 0.03) , and for L 1558 – 1.0 ± 0.25 . In FLUC-R strains of *Candida* spp., a significantly ($P < 0.01$) higher reduction in the MIC₅₀ of fluconazole was observed when combined with compound L 95. A notable impact of the 3-TTPD derivatives on the biological properties of *Candida*, associated with their virulence, was established. Under the action of compounds L 95 and L 1558 at MIC concentrations, $96.0 \pm 0.30\%$ and $89.02 \pm 0.5\%$ of the cells of the reference strain *C. albicans* ATCC MYA-2876 lost their ability to undergo filamentation (the process of transitioning from blastospore form to hyphal form). In the presence of these compounds, the size of the germ tubes of the test strain decreased by 68-82% ($P < 0.001$). At fungistatic and subfungistatic concentrations, 3-TTPD derivatives strongly influenced different stages of biofilm formation, with the most pronounced effects on highly adhesive strains of *Candida* spp. Under the influence of L 95, L1369, and L 1558, the adhesion of *C. albicans* to human erythrocytes was inhibited, as indicated by a two-fold decrease in MAI (mean adhesion index) and IMA (index of microorganism adhesion) ($P < 0.05$). The impact on the adhesive properties of the *C. tropicalis* strain was significantly less pronounced. Only compound L 1369 at a concentration of 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ reduced the adhesion indices of *C. tropicalis*: MAI by $36.17 \pm 0.98\%$, IMA by $27.12 \pm 0.91\%$, and CA by $12.5 \pm 0.67\%$ ($P < 0.05$). Across the entire concentration range tested, compounds L 1369 and L 95 inhibited biofilm formation by *C. albicans* (ATCC MYA-2876) on polymeric material. Compound L 1369 inhibited biofilm formation by 48.33-50.43% ($P < 0.05$), and L 95 by 55.64-57.5% ($P < 0.05$). However, 3-TTPD derivatives did not possess the ability to destroy already formed biofilms of *C. albicans*. Toxicological analysis in silico using GUSAR-online software classified the studied 3-TTPD derivatives as low-toxicity and practically non-toxic substances (V class toxicity for intraperitoneal and IV class toxicity for oral administration). The toxic effect of 3-TTPD derivatives was experimentally tested on human embryonic kidney cells HEK-293 and nematodes *C. elegans*. Compounds L 95 and L 1558 at MIC₅₀ concentrations showed almost no toxic effects, as indicated by the absence of significant LDH release into the extracellular environment (% cytotoxicity – $1.6 \pm 0.35\%$ and $12.63 \pm 2.61\%$, respectively; control – $2.86 \pm 0.01\%$). Exposure to compounds L 95 and L 1558 at MIC₅₀ concentrations for 24-48 hours did not exert a toxic effect on intact organisms of the nematode *Caenorhabditis elegans*. Moreover, exposure to compound L 95 exhibited a protective effect on nematodes *C. elegans* during in vitro modeling of their infection by *C. albicans* ATCC MYA-2876, increasing their survival rate to $84.74 \pm 0.36\%$ (control: $72.41 \pm 0.45\%$, $P < 0.01$). Key words: thiazolidines, heterocyclic compounds, antifungal activity, fungi of the genus *Candida* spp., 1,2,4-triazole-3(5)-thiol, pyrrolidine-2,5-dione, opportunistic mycosis pathogens, antifungal drugs, antifungal resistance, candidiasis, biological activity.

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: Освоєння нових технологій транспортування енергії, впровадження енергоефективних, ресурсозберігаючих технологій, освоєння альтернативних джерел енергії

Підсумки дослідження: Новий напрямок у науці і техніці

Публікації:

- 1. Zasičko VV, Derkach GO, Golota SM, Soronovych II, Kutsyk RV, Lesyk RB. The synthesis and study of antimicrobial properties of 5-R,R'-aminomethylene derivatives of thiazolidine-2,4-dione and 4-thioxothiazolidine-2-one. Журнал органічної та фармацевтичної хімії. 2016; 14; 3(55):32-7.

- 2. Zasadko V, Lozynskyi A, Atamanyuk D, Kaminsky D, Derkach H, Karpenko O, Ogurtsov V, Kutsyk R, Lesyk R. Synthesis, antioxidant and antimicrobial activities of novel thiopyrano[2,3-d]thiazoles based on aroylacrylic acids. *Molecular Diversity – Springer International Publishing AG*. 2017; 21(2):427–36. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11030-017-9737-8>
- 3. Zasadko VV, Holota SM, Derkach GO, Trokhymchuk VV, Furdychko LO, Demchuk IL, Semenciv GM, Soronovych II, Kutsyk RV, Lesyk RB. Antimicrobial activity of some 5-aminomethylene-2-thioxo-4-thiazolidinones *Biopolymers and Cell*. 2019; 35(5):371–80. DOI: <http://dx.doi.org/10.7124/bc.000A0E>
- 4. Lozynskyi AV, Derkach HO, Zasadko VV, Konechnyi YT, Finiuk NS, Len YT, et al. Antimicrobial and cytotoxic activities of thiazolo[4,5-b]pyridine derivatives. *Biopolymers and Cell*. 2021; 37(2):153–64. DOI: <https://dx.doi.org/10.7124/BC.000A53>
- 5. Процюк ВВ. Протигрибкова активність 1-(4-R-феніл)-3-((1H-[1,2,4]-тріазол-5-іл)тіо)піролідін-2,5-діонів щодо основних збудників опортуністичних мікозів. *Art of Medicine*. 2024; 30(2):86–95. DOI: <http://dx.doi.org/10.21802/artm.2024.2.30.86>

Наукова (науково-технічна) продукція: технології; сорти рослин

Соціально-економічна спрямованість:

Охоронні документи на ОПВ:

Впровадження результатів дисертації: Впроваджено

Зв'язок з науковими темами: 0112U008505 0121U110748

VI. Відомості про наукового керівника/керівників (консультанта)

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Куцик Роман Володимирович

2. Roman V. Kutsyk

Кваліфікація: д.мед.н., доц., 03.00.07

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0001-9408-9074

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: Івано-Франківський національний медичний університет

Код за ЄДРПОУ: 02010758

Місцезнаходження: вул. Галицька, буд. 2, Івано-Франківськ, 76018, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство охорони здоров'я України

Ідентифікатор ROR:

Сектор науки: Університетський

VII. Відомості про офіційних опонентів та рецензентів

Офіційні опоненти

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Климнюк Сергій Іванович

2. Sergey I. Klymnyuk

Кваліфікація: д.мед.н., професор, 03.00.07

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0002-1308-3250

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України

Код за ЄДРПОУ: 02010830

Місцезнаходження: Майдан Волі, буд. 1, Тернопіль, Тернопільський р-н., 46001, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство охорони здоров'я України

Ідентифікатор ROR:

Сектор науки: Університетський

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Яковичук Ніна Дмитрівна

2. Nina D. Yakovichuk

Кваліфікація: к. мед. н., доц., 03.00.07

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0001-5257-7045

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: Буковинський державний медичний університет

Код за ЄДРПОУ: 02010971

Місцезнаходження: площа Театральна, буд. 2, Чернівці, 58002, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство охорони здоров'я України

Ідентифікатор ROR:

Сектор науки: Університетський

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Назарчук Олександр Адамович

2. Alexander A. Nazarchuk

Кваліфікація: д.мед.н., професор, 03.00.07

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0001-7581-0938

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова

Код за ЄДРПОУ: 02010669

Місцезнаходження: вул. Пирогова, буд. 56, Вінниця, Вінницький р-н., 21018, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство охорони здоров'я України

Ідентифікатор ROR:

Сектор науки: Університетський

Рецензенти

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Струк Оксана Анатоліївна

2. Oksana A. Struk

Кваліфікація: к. фармацев. н., доцент, 15.00.02

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0003-4677-6894

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: Івано-Франківський національний медичний університет

Код за ЄДРПОУ: 02010758

Місцезнаходження: вул. Галицька, буд. 2, Івано-Франківськ, 76018, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство охорони здоров'я України

Ідентифікатор ROR:

Сектор науки: Університетський

VIII. Заключні відомості

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

Грицик Андрій Романович

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

Грицик Андрій Романович

**Відповідальний за підготовку
облікових документів**

Кулинич Галія Богданівна

Реєстратор

УкрІНТЕІ

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



Юрченко Тетяна Анатоліївна