

Облікова картка дисертації

I. Загальні відомості

Державний обліковий номер: 0826U004284

Особливі позначки: відкрита

Дата реєстрації: 04-08-2026

Статус: Запланована

Реквізити наказу МОН / наказу закладу:



II. Відомості про здобувача

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Біла Галина Ігорівна

2. Bila Galina Igorivna

Кваліфікація:

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Вид дисертації: доктор філософії

Аспірантура/Докторантура: так

Шифр наукової спеціальності: 091

Назва наукової спеціальності: Біологія

Галузь / галузі знань: біологія

Освітньо-наукова програма зі спеціальності: Біологія

Дата захисту: 21-08-2023

Спеціальність за освітою: Біологія

Місце роботи здобувача: Державне некомерційне підприємство "Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького"

Код за ЄДРПОУ: 02010793

Місцезнаходження: вул. Пекарська, Львів, 79010, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство охорони здоров'я України

Ідентифікатор ROR:

III. Відомості про організацію, де відбувся захист

Шифр спеціалізованої вченої ради (разової спеціалізованої вченої ради): PhD 1832

Повне найменування юридичної особи: Інститут біології тварин Національної академії аграрних наук України

Код за ЄДРПОУ: 30995014

Місцезнаходження: вул. Василя Стуса, Львів, 79034, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Національна академія аграрних наук України

Ідентифікатор ROR:

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

Повне найменування юридичної особи: Інститут біології тварин Національної академії аграрних наук України

Код за ЄДРПОУ: 30995014

Місцезнаходження: вул. Василя Стуса, Львів, 79034, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Національна академія аграрних наук України

Ідентифікатор ROR:

V. Відомості про дисертацію

Мова дисертації: Українська

Коди тематичних рубрик: 31.27

Тема дисертації:

1. Участь нейтрофільних позаклітинних пасток у запальних процесах тварин за дії наночастинок
2. Involvement of neutrophil extracellular traps in the animal inflammatory processes under the action of nanoparticles

Реферат/анотація:

1. Метою дисертаційної роботи було встановлення участі нейтрофільних позаклітинних пасток (НПП) в індукції запальних процесів у тілі тварин внаслідок контакту з ендогенними та екзогенними наночастинками (НЧ), розробка способів використання НЧ для керованого впливу на утворення НПП, пошуку засобів для таргетного впливу на нейтрофільні гранулоцити та їх здатності утворювати НПП, зокрема для використання НПП-індукуючих НЧ в складі вакцин нового покоління. Вивчено дію двох типів НЧ – ендогенних, які спонтанно утворюються в гепатобіліарній системі внаслідок дієти, багатой на жири, холестерин та дієти багатой на фруктозу; та екзогенних, зокрема алотропних модифікацій вуглецю – нанодіамантів та графен оксиду. Для останніх не існує рецепторів в організмі, проте відома їх здатність індукувати утворення НПП. В роботі детально вивчалась можливість використання утворених кон'югатів НЧ та пептидів коронавірусів для

швидкої генерації імунної відповіді до антигенів SARS-CoV-2 при введенні в організм. Для проведення дослідження було створено модель неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ) у лабораторних мишей за дії високоліпідної високохолестеринової дієти (ВЛВХД) та за дії високофруктозної дієти (ВФД). Обидві досліджувані дієти добре відображали вміст ліпідів, холестерину та фруктози, які притаманні «західній дієті» чи раціоні з високим вмістом фастфуду, смаженої їжі та солодких напоїв. За високого вмісту холестерину у присутності холевої кислоти дані сполуки кристалізуються в жовчних шляхах внаслідок 3 природних процесів концентрації жовчі, утворюючи нано- та мікрочастинки. В печінці фруктозу метаболізує ензим фруктокіназа C, яка діє швидко і не має механізму зворотнього зв'язку, що при споживанні великої кількості фруктози, яка присутня в солодких напоях, призводить до миттєвого падіння рівня АТФ у гепатоцитах, перетворюючи його в АМФ. Утворена АМФ вступає в шлях деградації пуринів через дію АМФ-деамінази, призводячи до утворення сечової кислоти та мітохондріальних оксидантів. Позбавлені енергії, внаслідок виснаження АТФ, гепатоцити із підвищеним рівнем мітохондріальних оксидантів схильні до загибелі і при порушенні їх цілісності сечова кислота потраплятиме у позаклітинний простір, де буде контактувати із високим вмістом іонів натрію, перетворюючись у моноурат натрію. Останній формує голчасті нано- та мікрочастинки, які є індуктором подагри через активацію НПП. Для дослідження механізму утворення НПП використано спеціальну лінію мишей C57BL6/N, що експресували функціональний ген *nnt*, відповідальний за підвищений вміст мітохондріального НАДФН/НАДФ⁺, та характеризувались високим вмістом нейтрофільних гранулоцитів у крові із високою здатністю до утворення активних форм кисню (АФК). Перебування тварин на ВЛВХД та на ВФД спричиняло типові ознаки НАСГ уже через 4 – 6 тижнів, це значно менше ніж в інших описаних мишачих моделях НАСГ (12 – 18 тижнів). Гістологічно підтверджено НАСГ у печінці тварин за ознаками накопичення ліпідів, появою мікроевезикуляції, деградацією ядер, накопиченням колагену. Нами адаптовано кількісні підходи аналізу гістологічних зображень для оцінки ушкоджень тканин печінки мишей. Запропоновано прогресивний підхід верифікації ознак НАСГ печінки імуноферментним методом, який базується на молекулярних маркерах тесту ELF – Enhanced Liver Fibrosis розробки Siemens, адаптованому для мишей, за виявленням аміно-кінцевого пептиду проколагену III, тканинного інгібітора металопротеїназ-1 та гіалуринової кислоти. Використовуючи запропоновані нами відтворювані та зручні моделі НАСГ в лабораторних мишей, ми дослідили участь нейтрофільних гранулоцитів у розвитку цих патологій. Виявлено інфільтрацію лейкоцитів та руйнування судин і жовчних проток у гістологічних препаратах. Розроблено ефективний метод виявлення еозинофілів у гістологічних зразках за допомогою флуоресцентної мікроскопії, який дозволив диференціювати з поміж спостережуваних лейкоцитів нейтрофільні та еозинофільні гранулоцити. Встановлено, що серед інфільтруючих гранулоцитів у тканинах печінки переважають нейтрофіли.

2. The aim of the dissertation work was to establish the involvement of neutrophil extracellular traps (NETs) in the induction of inflammatory processes in animals and humans following contact with endogenous and exogenous nanoparticles (NPs), the development of methods for using NPs to control the formation of NETs, the search for means of targeted influence on neutrophil granulocytes and their ability to form NETs, particularly for the use of NET-inducing NPs in the composition of next-generation vaccines. The action of two types of NPs was studied: endogenous ones, which are spontaneously formed in the hepatobiliary system as a result of a high-fat, highcholesterol diet and a fructose-rich diet, and exogenous ones, including allotrope modifications of carbon – nanodiamonds and graphene oxide. The latter do not have receptors in the body, but their ability to induce the formation of NETs is known. The work thoroughly examined the possibility of using formed conjugates of NPs and coronavirus peptides for the rapid generation of an immune response to SARS-CoV-2 antigens upon administration into the body. To conduct the study, a model of non-alcoholic steatohepatitis (NASH) was created in laboratory mice using a high-lipid high-cholesterol diet (HLHCD) and a high-fructose diet (HFD). Both diets effectively reflected the content of lipids, cholesterol, and fructose typical for a «Western diet» or a diet with a high content of fast food, fried food, and sweet drinks. At the high cholesterol content in the presence of cholic acid, they tends to crystallize in the bile ducts as a result of natural bile concentration processes, forming nano- and micro-particles. In the liver, fructose is metabolized by the enzyme fructokinase C, which acts rapidly and

lacks a feedback mechanism. When consuming a large amount of fructose present in sweet drinks, it leads to an instant decrease in ATP levels in hepatocytes, converting it into AMP. The formed AMP induces the purine degradation pathway through the activation of AMP deaminase, resulting in the formation of uric acid and the generation of mitochondrial oxidants. Hepatocytes being deprived of energy due to ATP depletion and with elevated levels of mitochondrial oxidants are prone to cell death, and when their integrity is compromised, uric acid will enter the extracellular space, where it will come into contact with a high concentration of sodium ions, converting into monosodium urate. The latter forms needle-shaped nano- and microcrystals, which are inducers of gout through the activation of NETs. To investigate the mechanism of NETs formation, we used a special line of C57BL6/N mice expressing the functional *nnt* gene, responsible for increased mitochondrial NADPH/NADP⁺ content, and characterized by high levels of neutrophil granulocytes in the blood with a high ability to form reactive oxygen species (ROS). The animals exposed to HLHCD and HFD treatment exhibited typical signs of NASH within 4 – 6 weeks, which is significantly shorter compared to other described mouse models of NASH (12 – 18 weeks). Histologically, NASH in the liver of the animals was confirmed by the accumulation of lipids, the appearance of microvesicular steatosis, nuclear degradation, and collagen accumulation. We adapted quantitative approaches for the analysis of histological images to assess tissue damage in the mouse liver. We proposed a progressive approach for verifying NASH liver markers using the immunoenzyme method based on molecular markers of the ELF – Enhanced Liver Fibrosis, test developed by Siemens, adapted for mice, detecting the amino-terminal peptide of procollagen III, tissue inhibitor of metalloproteinases-1 and hyaluronic acid. Using the reproducible and convenient NASH models in laboratory mice that we developed, we investigated the involvement of neutrophil granulocytes in the development of these pathologies. Leukocyte infiltration and vessel and bile duct destruction were observed in histological preparations. We developed an effective method for detecting eosinophils in histological samples using fluorescence microscopy, which allowed differentiation between neutrophilic and eosinophilic granulocytes among the observed leukocytes. It was established that neutrophils predominate among the infiltrating granulocytes in liver tissues.

Державний реєстраційний номер ДіР:

Пріоритетний напрям розвитку науки і техніки: Фундаментальні наукові дослідження з найбільш важливих проблем розвитку науково-технічного, соціально-економічного, суспільно-політичного, людського потенціалу для забезпечення конкурентоспроможності України у світі та сталого розвитку суспільства і держави

Стратегічний пріоритетний напрям інноваційної діяльності: Освоєння нових технологій транспортування енергії, впровадження енергоефективних, ресурсозберігаючих технологій, освоєння альтернативних джерел енергії

Підсумки дослідження: Теоретичне узагальнення і вирішення важливої наукової проблеми

Публікації:

- Bila G., Rabets A., Bilyy R. Nano- and Microparticles and Their Role in Inflammation and Immune Response: Focus on Neutrophil Extracellular Traps. Biomedical Nanomaterials. Cham : Springer International Publishing, 2022. P. 149–170. https://doi.org/10.1007/978-3-030-76235-3_6
- Bilyy R., Pagneux Q., François N., Bila G., Grytsko R., Lebedin Y., Barras A., Dubuisson J., Belouzard S., Séron K., Boukherroub R., Szunerits S. Rapid Generation of Coronaviral Immunity Using Recombinant Peptide Modified Nanodiamonds. Pathogens. 2021. Vol. 10, No. 7. Art. 861
- Xu H., Schikora M., Sisa M., Daum S., Janko C., Alexiou C., Bilyy R., Klemm I., Sellner L., Gong W., Schmitt M., Bila G., Mokhir A. An endoplasmic reticulum specific pro-amplifier of reactive oxygen species in cancer cells. Angewandte Chemie International Edition. 2021. Vol. 60. P. 11158–11162
- Rabets A., Bila G., Grytsko R., Samborskyi M., Rebets Y., Vari S. G., Pagneux Q., Barras A., Boukherroub R., Szunerits S., Bilyy R. The Potential of Developing Pan-Coronaviral Antibodies to Spike Peptides in

Convalescent COVID-19 Patients. Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis. 2021. Vol. 69, No. 1. Art. 5

- Bilyy R., Bila G., Vishchur O., Vovk V., Herrmann M. Neutrophils as Main Players of Immune Response towards Nondegradable Nanoparticles. Nanomaterials. 2020. Vol. 10, No. 7. Art. 1273
- Bila G., Schneider M., Peshkova S., Krajnik B., Besh L., Lutsyk A., Matsyura O., Bilyy R. Novel approach for discrimination of eosinophilic granulocytes and evaluation of their surface receptors in a multicolor fluorescent histological assessment. The Ukrainian Biochemical Journal. 2020. Vol. 92, No. 2. P. 99–106
- Paryzhak S., Dumych T., Mahorivska I., Boichuk M., Bila G., Peshkova S., Nehrych T., Bilyy R. Neutrophil-released enzymes can influence composition of circulating immune complexes in multiple sclerosis. Autoimmunity. 2018. Vol. 51, No. 6. P. 1–7
- Біла Г., Віщур О., Білий Р. Високий вміст фруктози в раціоні призводить до утворення нейтрофільних позаклітинних пасток у жовчних шляхах. Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. 2020. Т. 89, № 1. С. 29–35
- Грицко Р. Ю., Біла Г. І., Білий Р. О. Що насправді означає тестування на коронавірус для пацієнта? Інфекційні хвороби. 2020. Т. 100, № 2. С. 65–72
- Парижак С., Думич Т., Біла Г., Білий Р. Застосування моделі «повітряної кишені» для оцінки здатності імунних клітин локалізувати чужорідні нано- та мікрочастинки. Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. 2019. Т. 85, № 1. С. 52–57
- Думич Т., Парижак С., Пешкова С., Біла Г., Луцик М., Луцик О., Білий Р. Чим корисна для організму загибель окремих клітин? Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. 2018. Т. 82, № 2. С. 77–85
- Rabets A., Bila G., Grytsko R., Samborsky M., Rebets Y., Vari S., Pagneux Q., Barras A., Boukherroub R., Szunerits S., Bilyy R. Development of antibodies to pan-coronavirus spike peptides in convalescent COVID-19 patients. medRxiv. 2020. Preprint. 2020.08.20.20178566
- Bila G., Vovk V., Kril I., Chopyak V., Bilyy R. O18. Hydrophobic nanoparticles as a novel adjuvant for protein-based anti-COVID-19 vaccines. European Journal of Immunology. 2022. Vol. 52, Suppl. 2. P. 22. (Proceedings of the yEFIS 1st Symposium: Shaping the Future of Immunology in Europe, Berlin, Germany, November 10–11, 2022)

Наукова (науково-технічна) продукція:

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

Охоронні документи на ОПІВ:

Впровадження результатів дисертації: Впроваджено

Зв'язок з науковими темами:

VI. Відомості про наукового керівника/керівників (консультанта)

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Віщур Олег Іванович

2. Oleh I. Vishchur

Кваліфікація: д.вет.н., професор, 03.00.04

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0003-4503-3896

Додаткова інформація: Scopus Author ID: 57217358427; Web of Science Research ID: ABG-5899-2021;
<https://scholar.google.com.ua/citations?hl=en&user=kUjEgJ4AAAAJ>

Повне найменування юридичної особи: Інститут біології тварин Національної академії аграрних наук України

Код за ЄДРПОУ: 30995014

Місцезнаходження: вул. Василя Стуса, Львів, 79034, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Національна академія аграрних наук України

Ідентифікатор ROR:

VII. Відомості про офіційних опонентів та рецензентів

Офіційні опоненти

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Стойка Ростислав Степанович

2. Rostyslav S. Stoika

Кваліфікація: д.б.н., професор, 03.00.04

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0001-5719-2187

Додаткова інформація: Scopus Author ID: 56144795900;
<https://scholar.google.com/citations?hl=uk&user=BGdTZvMAAAAJ>

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

Код за ЄДРПОУ: 25255758

Місцезнаходження: вул. Драгоманова, Львів, 79005, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Національна академія наук України

Ідентифікатор ROR:

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Кліщ Іван Миколаєвич.

2. Ivan M. Klishch

Кваліфікація: д.б.н., професор, 03.00.04

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0001-6226-4296

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, Тернопіль, Тернопільський р-н., 46001, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство охорони здоров'я України

Ідентифікатор ROR:

Рецензенти

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Стефанишин Ольга Михайлівна

2. Olha M. Stefanyshyn

Кваліфікація: к.б.н., старший науковий співробітник, 03.00.04

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0002-2176-2245

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: Інститут біології тварин Національної академії аграрних наук України

Код за ЄДРПОУ: 30995014

Місцезнаходження: вул. Василя Стуса, Львів, 79034, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Національна академія аграрних наук України

Ідентифікатор ROR:

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Козак Марія Романівна

2. Maria R. Kozak

Кваліфікація: к. б. н., старший науковий співробітник, 03.00.04

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0002-2271-8529

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: Інститут біології тварин Національної академії аграрних наук України

Код за ЄДРПОУ: 30995014

Місцезнаходження: вул. Василя Стуса, Львів, 79034, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Національна академія аграрних наук України

Ідентифікатор ROR:

VIII. Заключні відомості

Власне Прізвище Ім'я По-батькові
голови ради

Остапів Дмитро Дмитрович

Власне Прізвище Ім'я По-батькові
головуючого на засіданні

Остапів Дмитро Дмитрович

Відповідальний за підготовку
облікових документів

Лучка Іван Васильович

Реєстратор

Юрченко Тетяна Анатоліївна

Керівник відділу УкрІНТЕІ, що є
відповідальним за реєстрацію наукової
діяльності



Юрченко Тетяна Анатоліївна