Облікова картка дисертації

I. Загальні відомості

Державний обліковий номер: 0825U003382

Особливі позначки: відкрита

Дата реєстрації: 11-08-2025

Статус: Запланована

Реквізити наказу МОН / наказу закладу:

II. Відомості про здобувача

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Кліщ Микола Васильович
2. Mykola Klishch

Кваліфікація:

Ідентифікатор ORCHID ID: 0000-0002-6458-6659

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: Біологія

Місце роботи здобувача:

Код за ЄДРПОУ:

Місцезнаходження:

Форма власності:

Сфера управління:

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

Сектор науки: Не застосовується

III. Відомості про організацію, де відбувся захист

Шифр спеціалізованої вченої ради (разової спеціалізованої вченої ради): PhD 10794

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:

Сектор науки: Академічний

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:

Сектор науки: Академічний

V. Відомості про дисертацію

Мова дисертації: Українська

Коди тематичних рубрик: 34.15, 34.19.21, 34.47, 62.33.31

Тема дисертації:

1. Механізми протипухлинного впливу нових гетероциклічних сполук: моделювання in silico, цитотоксична та імуномодулююча дія in vitro та in vivo

2. Mechanisms of antitumor effect of novel heterocyclic compounds: in silico modeling, cytotoxic and immunomodulatory action in vitro and in vivo

Реферат:

1. Дисертаційна робота спрямована на дослідження цитотоксичних властивостей нових гетероциклічних сполук in vitro, моделювання механізмів їхньої дії in silico та оцінку здатності клітинних вакцин, виготовлених з використанням цих сполук, протидіяти росту новоутворень у експериментальних тварин. За даними Міжнародного агентства з вивчення раку, у 2022 році у світі було задокументовано близько 20 млн нових випадків онкологічних захворювань, а смертність від різних видів раку сягнула 9,7 млн. Згідно з

прогнозами Всесвітньої організації охорони здоров'я, кількість нових випадків раку до 2050 року може зрости на 77% і досягти 35 млн. Попри розробку нових терапевтичних підходів для лікування раку, їхня ефективність та селективність залишається обмеженою. Саме тому розробка нових підходів, спрямованих на точне націлювання пухлиноспецифічних вразливостей, є важливими напрямком сучасної фармакології та медицини. В результаті виконання дисертаційної роботи з'ясовано умови ефективності клітинних вакцин, створених з використанням нових гетероциклічних сполук (□-N-гетероциклічних тіосемікарбазонів), для протидії росту пухлин у лабораторних мишей, а також запропоновано механізми протипухлинної дії □-N-гетероциклічних тіосемікарбазонів та похідних тіопірано[2,3-d]тіазолу на основі моделювання in silico та даних in vitro. Цитотоксичний ефект COTI-NMe2, нового □-N-гетероциклічного похідного тіосемікарбазону, перевищував відповідні значення для похідного COTI-2 у 2-3 рази щодо клітин CT26 та майже вдвічі – для клітин B16F10 дикого типу. Додатково було оцінено цитотоксичні властивості COTI-NMe2 щодо клітинних ліній мишачої меланоми B16F10 дикого типу та ізогенної лінії B16F10/ADR, стійкої до доксорубіцину. Результати показали подібну чутливість обох ліній до дії COTI-NMe2, що вказує на малу ймовірність його взаємодії з ABC-транспортерами, які забезпечують резистентність клітин лінії B16F10/ADR до доксорубіцину. За допомогою молекулярного докінгу та симуляції молекулярної динаміки було спрогнозовано, що одним із можливих механізмів протипухлинної дії COTI-NMe2 є реактивація мутантного білка p53, зокрема у разі наявності міссенс-мутації R175H. З іншого боку, похідні тіопірано[2,3-d]тіазолу Les-6547 та Les-6557 продемонстрували показники докінгу, співставні з лігандами, здатність яких до зв'язування була підтверджена експериментально. Було запропоновано можливий механізм їхньої дії, який пояснює отримані експериментальні результати, а саме інгібування протеїнкінази CDK2. Оцінка виживаності тварин без розвитку пухлин (ВБП) засвідчила, що найвищий рівень виживаності та найменша частота утворення пухлин характерні для групи мишей, яких імунізували клітинами B16F10, попередньо обробленими COTI-NMe2 (500 нМ) протягом 48 годин. Крім того, у тварин, вакцинованих такими клітинами, у разі розвитку пухлин їхній об'єм був значно меншим порівняно з тими, яким вводили клітини лінії B16F10 після 24-годинної інкубації з препаратом. Тривала обробка клітин цієї лінії відносно низькими дозами препарату COTI-NMe2 (500 нМ протягом 48 годин) зумовлює більш виражену імуногенність загиблих клітин B16F10, порівняно з іншими комбінаціями концентрації препарату та часу впливу. Це підтверджує відсутність прямого зв'язку між цитотоксичністю препарату та імуногенністю загиблих клітин. Крім того, встановлено, що підвищення концентрації COTI-NMe2 сприяє зростанню фагоцитарної активності клітин J774.2, однак лише за використання низьких доз (<10 нМ), які не проявляють вираженої цитотоксичної дії. Це зростання супроводжувалося збільшенням кількості активних фагоцитарних клітин J774.2, які після культивування у кондиціонованому середовищі поглинали термоінактивовані дріжджові клітини, хоча середня кількість поглинутих клітин дріжджів на одну фагоцитуючу клітину залишалася відносно сталою. Ми вважаємо, що вплив на пухлиноспецифічні вразливості, зокрема відновлення функції білка p53 та реактивація імунної системи за допомогою нових похідних тіосемікарбазону in vivo, а також антипроліферативна та проапоптична дія похідних тіопірано[2,3-d]тіазолу, може сприяти вибірковому знищенню злоякісних клітин із відповідними характеристиками. Це відкриває можливості для розробки нових, більш ефективних стратегій цільової терапії раку. Ключові слова: тіосемікарбазон, тіазол, карцинома, цитотоксичність, імуномодуляція, імуногенна загибель клітин, фагоцитоз, мутації TP53, реактивація p53, молекулярний докінг, молекулярна динаміка.

2. The dissertation is aimed at studying the cytotoxic properties of new heterocyclic compounds in vitro, modeling their mechanisms of action in silico, and evaluating the ability of cellular vaccines made using these compounds to counteract the growth of tumors in model animals. According to the International Agency for Research on Cancer, in 2022, about 20 million new cases of cancer were documented in the world, and deaths from various types of cancer reached 9.7 million. According to forecasts of the World Health Organization, the number of new cancer cases by 2050 may increase by 77% and reach 35 million. Despite the development of new therapeutic approaches for the treatment of cancer, their effectiveness and selectivity remain limited. That is why the development of new approaches aimed at precise targeting of tumor-specific vulnerabilities is an important direction of modern

pharmacology and medicine. As a result of studies in the dissertation work, the conditions for the effectiveness of cellular vaccines created using new heterocyclic compounds (□-N-heterocyclic thiosemicarbazones) to counteract tumor growth in model mice were clarified, The mechanisms of antitumor action of □-N-heterocyclic thiosemicarbazones and thiopyrano[2,3-d]thiazole derivatives are proposed based on in silico modeling and in vitro results. The cytotoxic effect of COTI-NMe2, a new □-N-heterocyclic thiosemicarbazone derivative, exceeded the corresponding values for the COTI-2 derivative by 2-3 times in CT26 cells and almost twice in wild-type B16F10 cells. Additionally, the cytotoxic properties of COTI-NMe2 were evaluated against wild-type and isogenic B16F10/ADR mouse melanoma cell lines resistant to doxorubicin. The results showed similar sensitivity of both cell lines to COTI-NMe2, indicating that it is unlikely to interact with ABC transporters, which provide resistance of B16F10/ADR cells to doxorubicin. Using molecular docking and molecular dynamics simulation, it was predicted that one of the possible mechanisms of COTI-NMe2 antitumor action is the reactivation of mutant p53 protein, in particular in the presence of the R175H missense mutation. On the other hand, the thiopyrano[2,3-d]thiazole derivatives Les-6547 and Les-6557 demonstrated docking scores comparable to ligands with experimentally confirmed binding capability. A possible mechanism of their action was proposed to explain the experimental results, namely, inhibition of CDK2 kinase. The assessment of the survival of animals without tumor growth showed that the highest survival rate and the lowest incidence of tumor formation were observed in the group of mice immunized with B16F10 cells pretreated with COTI-NMe2 (500 nM) for 48 hours. In addition, in animals immunized with such cells, in case of tumor growth, their volume was significantly smaller compared to those who received B16F10 cells after a 24-hour incubation with the drug. Prolonged treatment of B16F10 cells with relatively low doses of COTI-NMe2 (500 nM for 48 hours) contributes to enhanced immunogenicity of dead B16F10 cells compared to other combinations of concentration and exposure time. This confirms the absence of a direct relationship between the cytotoxicity of the drug and the immunogenicity of the dead cells. In addition, it was found that an increase in the concentration of COTI-NMe2 promotes the growth of phagocytic activity of J774.2 cells, but only when low doses (<10 nM) are used, which do not show a pronounced cytotoxic effect. This increase was manifested by an increase in the number of active J774.2 phagocytic cells that, after cultivation in conditioned medium, absorbed thermally inactivated yeast cells, although the average number of absorbed particles per phagocytic cell remained relatively unchanged. We believe that the effect on tumor-specific vulnerabilities, including restoration of p53 protein function and reactivation of the immune system with new thiosemicarbazone derivatives in vivo, as well as antiproliferative and proapoptotic activity of thiopyrano[2,3-d]thiazole derivatives, may contribute to the selective destruction of malignant cells with the appropriate characteristics. This opens up opportunities for the development of new, more effective strategies for targeted cancer therapy. Keywords: thiosemicarbazone, thiazole, carcinoma, cytotoxicity, immunomodulation, immunogenic cell death, phagocytosis, p53 mutations, p53 reactivation, molecular docking, molecular dynamics.

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. Klishch, M., Skorokhyd, N., Panchuk, R., Stoika, R. (2024). Biochemical and cellular mechanisms of immunogenic cell death. The Ukrainian Biochemical Journal, 96(6), 5–16. https://doi.org/10.15407/ubj96.06.005, Q4, Scopus
- 2. Kozak, Y., Finiuk, N., Czarnomysy, R., Gornowicz, A., Pinyazhko, R., Lozynskyi, A., Holota, S., Klyuchivska, O., Karkhut, A., Polovkovych, S., Klishch, M., Stoika, R., Lesyk, R., Bielawski, K., & Bielawska, A. (2025). Juglone-Bearing Thiopyrano[2,3-d]thiazoles Induce Apoptosis in Colorectal Adenocarcinoma Cells. Cells, 14(6), 465.

https://doi.org/10.3390/cells14060465,Q1, WoS, Scopus, IF = 5,1

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 ОПІВ:

Впровадження результатів дисертації: Планується до впровадження

Зв'язок з науковими темами: 0122U002240; 0124U003513; 0120U103077; 0124U003835

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. НАН України, 03.00.04

Ідентифікатор ORCHID 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:

Сектор науки: Академічний

VII. Відомості про офіційних опонентів та рецензентів

Офіційні опоненти

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Колибо Денис Володимирович
2. Denys V. Kolybo

Кваліфікація: д. б. н., професор, член-кор. НАН України, 03.00.03

Ідентифікатор ORCHID ID: 0000-0002-8476-0992

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: Інститут біохімії ім. О. В. Палладіна Національної академії наук України

Код за ЄДРПОУ: 05417288

Місцезнаходження: вул. Леонтовича, буд. 9, Київ, 01054, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Національна академія наук України

Ідентифікатор ROR:

Сектор науки: Академічний

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Шульга Сергій Михайлович
2. Sergiy M. Shulga

Кваліфікація: д. б. н., професор, с.н.с., 03.00.20

Ідентифікатор ORCHID 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:

Сектор науки: Академічний

Рецензенти

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Стасик Олег Володимирович
2. Oleh V. Stasyk

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

Ідентифікатор ORCHID 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:

Сектор науки: Академічний

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Стасюк Наталія Євгенівна
2. Nataliya Y. Stasyuk

Кваліфікація: д. б. н., 03.00.07

Ідентифікатор ORCHID ID: 0000-0001-6550-8145

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:

Сектор науки: Академічний

VIII. Заключні відомості

Власне Прізвище Ім'я По-батькові голови ради	Гончар Михайло Васильович
Власне Прізвище Ім'я По-батькові головуючого на засіданні	Гончар Михайло Васильович
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