Облікова картка дисертації

I. Загальні відомості

Державний обліковий номер: 0823U100584

Особливі позначки: відкрита

Дата реєстрації: 13-09-2023

Статус: Захищена

Реквізити наказу МОН / наказу закладу:

II. Відомості про здобувача

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Ільків Марта Володимирівна

2. Marta V. Ilkiv

Кваліфікація:

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0003-4019-9854

Вид дисертації: доктор філософії

Аспірантура/Докторантура: так

Шифр наукової спеціальності: 091

Назва наукової спеціальності: Біологія та біохімія

Галузь / галузі знань: біологія

Освітньо-наукова програма зі спеціальності: Біологія

Дата захисту: 29-08-2023

Спеціальність за освітою: Біологія

Місце роботи здобувача: Стрийський ліцей імені Героя України Андрія Корчака Стрийської міської ради Стрийського району Львівської області

Код за ЄДРПОУ: 22414207

Місцезнаходження: вул. Тараса Шевченка, 70, Стрий, Стрийський р-н., 82400, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство освіти і науки України

Ідентифікатор ROR:

III. Відомості про організацію, де відбувся захист

Шифр спеціалізованої вченої ради (разової спеціалізованої вченої ради): ДФ 35.051.110

Повне найменування юридичної особи: Львівський національний університет імені Івана Франка

Код за ЄДРПОУ: 02070987

Місцезнаходження: вул. Університетська, буд. 1, Львів, 79000, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство освіти і науки України

Ідентифікатор ROR:

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

Повне найменування юридичної особи: Львівський національний університет імені Івана Франка

Код за ЄДРПОУ: 02070987

Місцезнаходження: вул. Університетська, буд. 1, Львів, 79000, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство освіти і науки України

Ідентифікатор ROR:

V. Відомості про дисертацію

Мова дисертації: Українська

Коди тематичних рубрик: 34.17, 34.19

Тема дисертації:

1. Цитотоксична дія похідного тіазолу в комплексі з ПЕГ-вмісними полімерними наноносіями

2. Cytotoxic effect of thiazole derivative in complex with PEG-containing polymeric nanocarriers

Реферат/анотація:

1. Дисертаційна робота присвячена дослідженню цитотоксичного механізму протипухлинного похідного тіазолу N-(5-бензил-1,3-тіазол-2-іл)-3,5-диметил-1-бензофуран-2-карбоксаміду (БФ1) в комплексі з нанорозмірними ПЕГ-вмісними полімерними носіями (ПЕГ-ПН), які використовували для покращення розчинності досліджуваної речовини, щодо ракових клітин in vitro та in vivo. Онкологічні захворювання є однією з найбільш поширених причин смерті у світі та характеризуються неконтрольованою клітинною проліферацією і відсутністю запрограмованої клітинної загибелі, яка, за винятком гематологічних типів раку, генерує аномальну клітинну масу або пухлину. Невибіркове руйнування нормальних клітин, висока токсичність хіміотерапевтичних сполук, їх погана розчинність в рідинах організму, недостатня селективність щодо пухлинних клітин, а також розвиток множинної лікарської резистентності підтверджують необхідність пошуку нових ефективних цільових методів лікування та удосконалення уже наявних терапевтичних ліків, що застосовують у клінічній практиці. На противагу лікарським засобам без наноносіїв, системи доставки лікарських засобів (СДЛ) здатні доставляти вищі дози хіміотерапевтичних засобів до пухлинних утворень за

допомогою ефекту посилення проникності та утримання, зменшувати побічні ефекти ліків, покращувати їх розчинність та забезпечувати їх довшу циркуляцію в організмі. Встановлено, що у комплексі з ПЕГ-ПН, БФ1 була більш цитотоксичною щодо пухлинних клітин гепатокарциноми Hep2 та гліоми С6 порівняно з некон'югованою речовиною чи Доксорубіцином. Однак, некон'югована БФ1, її комплекси з ПЕГ-ПН та вільні ПЕГ-ПН не проявляли цитотоксичної дії щодо непухлинних клітин ембріонів нирок лінії HEK293 та клітин фібробластів лінії NIH3T3. Вперше продемонстровано значне підвищення вмісту активних форм Оксигену (АФО) в клітинах лімфоми NK/Ly за впливу похідного тіазолу БФ1 та його комплексів з ПЕГ-ПН. Ймовірно, накопичення АФО в пухлинних клітинах є основним тригером запуску механізмів цитотоксичної дії протипухлинного похідного тіазолу БФ1, що призводить до загибелі пухлинних клітин. Вперше досліджено вплив похідного тіазолу в комплексі з ПЕГ-ПН на процеси перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) та стан ферментів антиоксидантної системи захисту (АОС) в клітинах лімфоми, як маркерів пошкодження клітин у разі оксидативного стресу, спричиненого накопиченням АФО. Встановлено, що, які і некон'югована БФ1, комплекси БФ1+ПЕГ-ПН збільшували вміст первинних продуктів ПОЛ (гідропероксидів ліпідів), проте лише комплекси, але не вільне похідне тіазолу, спричиняли збільшення вмісту ТБК-позитивних продуктів (одні з вторинних продуктів ПОЛ) в клітинах лімфоми. Виявлено, що активність СОД достовірно зростала за впливу вільної БФ1 та її комплексів з ПЕГ-ПН, в той час як активність КАТ та ГПО знижувалася за дії досліджуваних речовин. Ці дані вказують на накопичення H_2O_2 у клітинах лімфоми. Вперше встановлено, що хоча жодна з досліджуваних сполук не впливала на швидкість клітинного дихання за додавання глюкози, проте комплекси Th4 та Th6 достовірно збільшували максимальну швидкість клітинного дихання, коли після глюкози в середовище клітин додавали протонофор FCCP. Встановлено, що усі досліджувані речовини достовірно знижують потенціал мембрани мітохондрій. Встановлено, що БФ1 в комплексі з ПЕГ-ПН спричинює значні ультраструктурні зміни клітин лімфоми, а саме: фрагментацію, дезінтеграцію та зникнення клітинного ядра, пошкодження та руйнування плазматичної мембрани та збільшення кількості мітохондрій та лізосом. Доведено, що жодна з досліджуваних сполук не спричиняла змін в процесах ПОЛ, функціонуванні ферментів АОС та генеруванні супероксидного радикалу в клітинах печінки мишей з лімфомою NK/Ly, що характеризує БФ1 та ПЕГ-ПН як ефективні протипухлинні СДЛ з мінімальними побічними ефектами на непухлинні клітини. Вперше протестовано протипухлинну дію похідного тіазолу БФ1 та його комплексу з ПЕГ-ПН Th1 на експериментальній моделі мишачої лімфоми NK/Ly in vivo. Встановлено, що комплекс Th2 пролонгував життя мишей-пухлиноносів в порівнянні з мишами з лімфомою NK/Ly, які не отримували лікування. Окрім того, некон'югована БФ1 та комплекс Th2 не спричиняли значних цитотоксичних ефектів на клітини крові мишей-пухлиноносіїв порівняно з Доксорубіцином. Отже, дослідження впливу похідного тіазолу БФ1 в комплексі з ПЕГ-ПН на пухлинні та нормальні клітини характеризує цю СДЛ як перспективний хіміотерапевтичний засіб, який має протипухлинний ефект з прийнятним профілем безпеки та мінімальними побічними ефектами.

2. This work is devoted to the study of the cytotoxic mechanism of the antitumor thiazole derivative N-(5-benzyl-1,3-thiazol-2-yl)-3,5-dimethyl-1-benzofuran-2-carboxamide (BF1) in a complex with PEG-containing polymeric nanocarriers (PEG-PN), that were used to improve the solubility of the investigated compound, towards to cancer cells in vitro and in vivo. Cancer is one of the most common causes of death worldwide characterized by uncontrolled cell proliferation and the absence of programmed cell death, which with the exception of hematological types of cancer, generates an abnormal cell mass or tumor. Unspecific damage of normal cells, high toxicity of chemotherapeutic compounds, their poor solubility in body fluids and insufficient selectivity towad tumor cells, as well as the development of multiple drug resistance confirm the need to find new effectively targeted cancer treatment and to improve existing therapeutic drugs used in clinical practice. The nanocarrier-based polymeric drug delivery systems (NDDSs) can deliver higher doses of chemotherapeutic agents to tumor due to enhanced permeability and retention effects, while reducing side effects of drugs, improve their solubility and ensure longer circulation of drug in the body. It was established that the thiazole derivative BF1 in the complex with PEG-PN were the more toxic to the human hepatocarcinoma HepG2 and the rat glioma C6 cell lines compared to the unconjugated thiazole derivative or Doxorubicin. However, it was found that unconjugated BF1,

its complexes with PEG-PN and free PEG-PN did not show cytotoxic activity against non-tumor cells of HEK293 kidney embryos and NIH3T3 fibroblast cells whereas Doxorubicin exhibited a significant level of cytotoxicity. It was first demonstrated a significant increase in the content of reactive Oxygen species (ROS) in NK/Ly lymphoma cells under the influence of the thiazole derivative BF1 and its complexes with PEG-PN. The accumulation of ROS in tumor cells may be the main trigger of the cytotoxic mechanisms of the thiazole derivative BF1 and leads to the tumor cells' death. The effect of a thiazole derivative BF1 conjugated with PEG-PN on the lipid peroxidation (LPO) processes and the activity of antioxidant defense system (AOS) enzymes in lymphoma cells as markers of the cell damage caused by oxidative stress through the accumulation of ROS was investigated. It was established that both unconjugated BF1 and BF1+PEG-PN complexes increased the content of primary LPO products (lipid hydroperoxides), but only the complexes caused an increase in the content of TBARS-products (one of the secondary products of LPO) in lymphoma cells. The activity of superoxide dismutase (SOD), significantly increased under the influence of unconjugated BF1 and its complexes with PEG-PN, while the activity of catalase (CAT) and glutathione peroxidase (GPx) was reduced under the action of the studied compounds. This data indicates the accumulation of H2O2 in lymphoma cells. It was established that although none of the investigated compounds affected the rate of the glucose-fuelled basal respiration, Th4 and Th6 complexes significantly increased the maximum rate of cellular respiration when protonophore FCCP was added after glucose. It was established that only BF1 conjugated with PEG-PN were significantly reduced the mitochondrial membrane potential in murine lymphoma cells. It was first demonstrated that BF1 in a complex with PEG-PN causes significant ultrastructure changes in lymphoma cells, such as fragmentation, disintegration or/and disappearance of the cell nucleus, damage and destruction of the plasma membrane, an increase in the number of mitochondria and lysosomes. It was reported that neither BF1, PEG-PN nor their complexes changed the content of lipid peroxidation products, superoxide radicals or the activity of AOS enzymes in hepatocytes from mice with NK/Ly. This data characterizes BF1 in complex with PEG-PN as an effective antitumor DDS with minimal side effects on non-tumor cells. The antitumor effect of the thiazole derivative BF1 and its complex with PEG-PN Th1 was investigated on the experimental model of murine lymphoma NK/Ly in vivo. It was first established that the Th2 complex prolonged the survival of tumor-bearing mice compared to mice with NK/Ly lymphoma that did not receive treatment. In addition, unconjugated BF1 and Th2 complex did not cause significant cytotoxic effects on the blood cells of tumor-bearing mice compared to Doxorubicin. Therefore, the study of the effect of the thiazole derivative BF1 in a complex with PEG-PN on tumor and normal cells show that investigated compounds are promising chemotherapeutic DDS with effective antitumor effect with an acceptable safety profile and minimal side effects.

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: Впровадження нових технологій та обладнання для якісного медичного обслуговування, лікування, фармацевтики

Підсумки дослідження: Нове вирішення актуального наукового завдання

Публікації:

- 1. Finiuk, N. S., Popovych (Ilkiv), 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-benzylthiasol Derivative in the Complex with Nanoscale Polymeric Carriers. Cytology and Genetics, 55(1), 19–27. (Scopus, Q4)
- 2. Popovych (Ilkiv), M. V., Shalai, Ya. R., Mandzynets, S. M., Mitina, N. E., Zaichenko, O. S., & Babsky, A. M. (2021). Effect of a novel thiazole derivative and its complex with polymeric carriers on the activity of antioxidant enzymes in murine lymphoma cells. Studia Biologica, 15(4), 37–48. (Scopus)

- 3. 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. (Scopus)
- 4. Ilkiv, M. V., Shalai, Ya. R., Manko, B. O., Ostapiuk, Yu. V., Mitina, N. E., Zaichenko, A. S., & Babsky, A. M. (2022). Generation of ROS under the influence of thiazole derivative and its complexes with PEG-based polymeric nanoparticles. Biopolymers and Cell, 38(3), 158–168. (Scopus, Q4)
- 5. Ilkiv, M. V., Shalai, Ya. R., Mitina, N. E., Zaichenko, A. S., & Babsky, A. M. (2022). Effect of a novel thiazole derivative and its complexes with polymeric carriers on the processes of lipid peroxidation in lymphoma cells. Studia Biologica, 16(2), 19–28. (Scopus)
- 6. 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. (Scopus, Q4)
- 7. Бабський, А. М., Гренюх, В. П., Заіченко, О. С., Ключівська, О. Ю., Кобилінська, Л. І., Кулачківський, О. Р., … Шалай, Я. Р. (2021). Протипухлинні перспективи сульфуровмісних гетероциклів. Львів: ЛНУ імені Івана Франка (112 с.).
- 8. Капран, С., Попович*, М., Шалай, Я., Гренюх, В., Бабський, А. (2020). Зміни мембранного потенціалу мітохондрій клітин лімфоми за дії похідного тіазолу піразолопіримідину. Матеріали XVI Міжнародної наукової конференції студентів і аспірантів “Молодь і поступ біології, Львів, 27-20 квітня 2020 р. (ст. 15). Львів: ЛНУ імені Івана Франка.
- 9. Політило, О., Фінюк, Н., Попович*, М., Шалай, Я., Мітіна, Н., Заіченко, О., Стойка, Р., Бабський, А. (2020). Цитотоксичність похідного тіазолу в комплексі з нанорозмірними полімерними носіями. Матеріали XVI Міжнародної наукової конференції студентів і аспірантів “Молодь і поступ біології, Львів, 27-20 квітня 2020 р. (ст. 18). Львів: ЛНУ імені Івана Франка.
- 10. Сова, Н., Попович*, М., Шалай, Я., Мандзинець, С., Гренюх, В., Мітіна, Н., Заїченко, О., Бабський, А. (2021). Вплив похідного тіазолу в комплексі з полімерними носіями на ультраструктуру клітин лімфоми. Матеріали XVII Міжнародної наукової конференції студентів і аспірантів “Молодь і поступ біології, Львів, 19-21 квітня 2021 р. (ст. 27–28). Львів: ЛНУ імені Івана Франка.
- 11. Зінченко, В., Бура, М., Попович*, М., Гренюх, В., Бабський, А. Вплив похідного бензофурану у комбінації з полімерним носієм in vivo та in vitro на життєві параметри мишей з лімфомою NK/LY. Матеріали XX Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених, Львів, 19 травня 2022 р. (ст. 40). Львів: Інститут біології тварин НААН.
- 12. Арсенюк, Б., Омелюх, Б., Ільків, М., Шалай, Я., Бабський, А. (2022). Цитологічні показники крові за дії протипухлинного препарату БФ1 та комплексу БФ1 з полімерним наноносіями у мишей з лімфомою NK/Ly. Матеріали XVIII Міжнародної наукової конференції студентів і аспірантів “Молодь і поступ біології, Львів, 6-7 жовтня 2022 р. (ст. 10–11). Львів: ЛНУ імені Івана Франка.
- 13. Ilkiv, M.V., Shalai, Ya.R., Babsky, A.M. (2022) Effect of thiazole derivative complexed with polymeric carrier on cellular ultrastructure of murine lymphoma cells in vitro. Materials of The All-Ukrainian Conference on Molecular and Cell Biology with international participation, Kyiv, 15-17 June, 2022 (p. 44). Kyiv: Institute of Molecular Biology and Genetics NAS of Ukraine.
- 14. Саварин, Х., Шалай, Я., Ільків, М., Бабський, А. (2023). Аналіз токсичної дії похідного тіазолу у комплексі з полімерними носіями з використанням тесту Allium. Матеріали XIX Міжнародної наукової конференції студентів і аспірантів “Молодь і поступ біології, Львів, 26-28 квітня 2023 р. (ст. 21–22). Львів: ЛНУ імені Івана Франка.
- 15. Ільків, М., Шалай, Я., Бабський, А. (2023). Вплив похідного тіазолу БФ1 в комплексі з ПЕГ-вмісним полімерним носієм на процеси перекисного окиснення ліпідів та активність ферментів антиоксидантної системи захисту в гепатоцитах мишей з лімфомою. Матеріали II Міжнародної науково-практичної конференції «Theoretical and practical aspects of modern scientific research», Сеул, 28 квітня

2023 р. (ст. 90-92). Seoul; Vinnytsia: Case Co., Ltd. & European Scientific Platform.

Наукова (науково-технічна) продукція: матеріали; протипухлинні препарати в комплексі з наноносіями

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

Охоронні документи на ОПІВ:

Впровадження результатів дисертації: Впровадження не планується

Зв'язок з науковими темами: 0119U002201

VI. Відомості про наукового керівника/керівників (консультанта)

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Бабський Андрій Мирославович

2. Andriy M. Babsky

Кваліфікація: д. б. н., професор, 03.00.02

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0001-5559-0456

Додаткова інформація: Scopus Author ID 6603517480; Web of Science Researcher ID C-8992-2016; https://scholar.google.com.ua/citations?user=3v8R8k8AAAAJ&hl=uk

Повне найменування юридичної особи: Львівський національний університет імені Івана Франка

Код за ЄДРПОУ: 02070987

Місцезнаходження: вул. Університетська, буд. 1, Львів, 79000, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство освіти і науки України

Ідентифікатор ROR:

VII. Відомості про офіційних опонентів та рецензентів

Офіційні опоненти

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Цимбалюк Ольга Володимирівна

2. Olha V. Tsymbaliuk

Кваліфікація: д. б. н., доц., 03.00.02

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0002-4524-7627

Додаткова інформація: Scopus Author ID 36915844400; Web of Science Researcher ID L-7166-2018; https://scholar.google.com.ua/citations?hl=en&user=d7aWIhoAAAAJ

Повне найменування юридичної особи: Київський національний університет імені Тараса Шевченка

Код за ЄДРПОУ: 02070944

Місцезнаходження: вул. Володимирська, буд. 60, Київ, 01033, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство освіти і науки України

Ідентифікатор ROR:

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Стасик Олег Володимирович

2. Oleh V. Stasyk

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

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0001-8135-6102

Додаткова інформація: Scopus Author ID 6603272093; Web of Science Researcher ID E-9496-2019; https://scholar.google.com.ua/citations?user=DQ9QcR8AAAAJ&hl=en

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:

Сфера управління: Національна академія наук України

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

Рецензенти

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Іскра Руслана Ярославівна

2. Ruslana Y. Iskra

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

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0001-7248-548X

Додаткова інформація: Scopus Author ID 7801609469; Web of Science Researcher ID E-9828-2018; https://scholar.google.com.ua/citations?user=pi4BF7wAAAAJ&hl=uk

Повне найменування юридичної особи: Львівський національний університет імені Івана Франка

Код за ЄДРПОУ: 02070987

Місцезнаходження: вул. Університетська, буд. 1, Львів, 79000, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство освіти і науки України

Ідентифікатор ROR:

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Бродяк Ірина Володимирівна

2. Iryna V. Brodyak

Кваліфікація: к. б. н., доц., 03.00.11

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0003-1157-2349

Додаткова інформація: Scopus Author ID 36914734300; Web of Science Researcher ID O-5782-2017; https://scholar.google.com.ua/citations?user=CwpJKKAAAAAJ&hl=uk

Повне найменування юридичної особи: Львівський національний університет імені Івана Франка

Код за ЄДРПОУ: 02070987

Місцезнаходження: вул. Університетська, буд. 1, Львів, 79000, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство освіти і науки України

Ідентифікатор ROR:

VIII. Заключні відомості

Власне Прізвище Ім'я По-батькові голови ради	Манько Володимир Васильович
Власне Прізвище Ім'я По-батькові головуючого на засіданні	Манько Володимир Васильович
Відповідальний за підготовку облікових документів	Жак Ольга Володимирівна
Реєстратор	УкрІНТЕІ
Керівник відділу УкрІНТЕІ, що є відповідальним за реєстрацію наукової діяльності	Юрченко Тетяна Анатоліївна