

Облікова картка дисертації

I. Загальні відомості

Державний обліковий номер: 0823U100839

Особливі позначки: відкрита

Дата реєстрації: 11-10-2023

Статус: Захищена

Реквізити наказу МОН / наказу закладу:



II. Відомості про здобувача

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Івасечко Ірина Ігорівна

2. Iryna I. Ivasechko

Кваліфікація:

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

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: 38987 Освітньо наукова програма (091 Біологія)

Дата захисту: 25-09-2023

Спеціальність за освітою: Генетика

Місце роботи здобувача:

Код за ЄДРПОУ:

Місцезнаходження:

Форма власності:

Сфера управління:

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

III. Відомості про організацію, де відбувся захист

Шифр спеціалізованої вченої ради (разової спеціалізованої вченої ради): ДФ 35.246.004 (2066)

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:

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:

V. Відомості про дисертацію

Мова дисертації: Українська

Коди тематичних рубрик: 31.21.27, 34.15, 34.47, 62.33.31, 76.29.49

Тема дисертації:

1. Антинеопластична дія нових похідних тiazолу і тiazолідинону та їх водорозчинних форм
2. Antineoplastic action of new thiazole and thiazolidinone derivatives and their water-soluble forms

Реферат:

1. Івасечко І. І. Антинеопластична дія нових похідних тiazолу і тiazолідинону та їх водорозчинних форм.- Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису. Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 091 – Біологія. – Інститут біології клітини НАН України, Львів, 2023. Дисертаційна робота висвітлює механізми потенційної цитотоксичної дії на пухлинні, нормальні та псевдо-нормальні клітини ссавців 28-ми нових сполук, похідних тiazолу, синтезованих у Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького під керівництвом доктора фармацевтичних наук, професора Романа Богдановича Лесика, а також можливості застосування найактивніших форм з метою створення нових ефективних молекул з протипухлинною активністю. Серед новосинтезованих піридин-тiazолів були виявлені потенційні інгібітори ензимів PARP ((полі АДФ-рибозо)-полімераза), задіяних у

процесах репарації ДНК. Вперше визначено, що досліджувані сполуки взаємодіють із мішенню за відмінним від відомих раніше інгібіторів PARP механізмом. Сполука Les-6485 зв'язує бічний активний центр PARP1 за допомогою інтенсивних водневих зв'язків і різних типів π взаємодій. Крім того, молекула утворює слабкі вуглець-водневі зв'язки з Ser864 та не займає кишені зв'язування бензаміду PARP (Gly863 і Ser904 в PARP1) і (Gly429 і Ser470 в PARP2). Сполуки, які за механізмом дії є інгібіторами білків, задіяних у процесах репарації ДНК відіграють важливу роль у розвитку концепції синтетичної летальності (ситуація, коли два або більше генів одночасно втрачаючи свою функцію, спричиняють смерть клітини), як підходу до терапії раку.

Досліджувані речовини взаємодіють із мішенню за відмінним від відомих раніше інгібіторів PARP механізмом. Сполуки проявляють взаємодію із одонитковою молекулою ДНК, здатні до флуоресценції та накопичуються в клітині поблизу ядра. Оскільки інгібітори PARP є важливими у розвитку концепції синтетичної летальності, в нашому дослідженні було використано інгібітори MGMT та BRCA1 для блокування компенсаторних механізмів репарації ДНК і вивчення потенційної хімічної синтетичної летальності сполуки Les-6485 та Les-5303 та цих інгібіторів. Сполука Les-6485 чинить статистично достовірну синергетичну дію у комбінації з інгібітором MGMT. Дослідження токсичності *in vivo* підтвердили, що Les-6485 не чинить токсичної дії на організм мишей лінії C57BL/6. Дослідження механізмів дії похідні тіопірано-тіазолу з нафтохіноновим фрагментом показало їхню здатність взаємодіяти із ДНК електростатично та/або за типом інтеркаляції. Можна відмітити, що сполуки цього ряду не проявляли селективної дії відносно пухлинних ліній. Лише клітини лінії HCT-116 p53-/- були, в середньому, у 2 рази стійкішими до дії сполук 1, 4 та 10 порівняно із клітинами дикого типу HCT-116wt. Дія похідних цього ряду на пухлинні клітини була схожою із дією доксорубіцину, але, їх цитотоксичний вплив на нормальні та псевдо-нормальні клітинні лінії був значно менший. Дослідження токсичності *in vivo* найактивнішого похідного 10 у дозі 20 мг/кг показало, що сполука 10 не справляє токсичної дії на організм мишей лінії C57BL/6. Викладені у дисертації дані експериментальних досліджень є значущими для розуміння механізмів впливу тіазолів на нормальні та пухлинні клітини ссавців, та, показують можливості їх подальшого застосування з метою створення ефективних молекул з протипухлинною активністю.

2. Ivasechko I. I. Antineoplastic action of new thiazole and thiazolidinone derivatives and their water-soluble forms. – Qualifying scientific work on the rights of the manuscript. Dissertation for the Doctor of Philosophy degree in specialty 091 – Biology. – Institute of Cell Biology of the National Academy of Sciences of Ukraine, Lviv, 2023. The dissertation highlights the mechanisms of potential cytotoxic action on tumor, normal and pseudo-normal mammalian cells of 28 new compounds, derivatives of pyridine-thiazoles and thiopyrano-thiazoles with a naphthoquinone fragment, as well as possibility of further application of most active forms in order to create an effective molecules with antitumor activity. Compounds were synthesized in Lviv National Medical University by research team led by Roman Lesyk, PhD, DSc, Professor. Among the newly synthesized compounds of pyridine-thiazole derivatives, inhibitors of poly (ADP-ribose) polymerases (PARP), involved in DNA repair processes, were found. The investigated compounds interact with the target by a different, from previously known PARP inhibitors, mechanism. The compound Les-6485 binds the lateral active site of PARP1 through intense hydrogen bonds and various types of π interactions. In addition, the molecule forms weak carbon-hydrogen bonds with Ser864 and does not occupy the benzamide binding pocket of PARP (Gly863 and Ser904 in PARP1) and (Gly429 and Ser470 in PARP2). Compounds that act as inhibitors of proteins involved in DNA repair processes play an important role in the development of the concept of synthetic lethality (a situation where two or more genes simultaneously lose their function, causing cell death) as an approach to cancer therapy. Investigated compounds interact with the target by a different, from previously known PARP inhibitors, mechanism. Compounds interact with the single-stranded DNA molecule, are capable of fluorescence, and accumulate in the cell around the nucleus. As PARP inhibitors are important in the development of the concept of synthetic lethality, MGMT and BRCA1 inhibitors were used in our study to block compensatory mechanisms of DNA repair and study the potential chemical synthetic lethality of the Les-6485 and Les-5303 and these inhibitors. It is important to note that Les-6485 shows a synergistic effect in combination with an MGMT inhibitor. Studies of toxicity *in vivo* confirmed that it does not have a toxic effect on the body of mice of the C57BL/6 line. The study of the mechanisms of action of the

thiopyrano-thiazoles with a naphthoquinone fragment showed their ability to interact with DNA electrostatically and/or by the type of intercalation. It can be noted that, in general, these compounds did not show a selective effect against tumor lines. Only HCT-116 p53^{-/-} cells were, on average, 2 times more resistant to compounds 1, 4, and 10 compared to wild-type HCT-116wt cells. The effect of thiopyrano-thiazoles on tumor cells was similar to the effect of doxorubicin, however, their cytotoxic effect on normal and pseudo-normal cell lines was significantly lower. Study of the toxicity of the most active derivative 10 in vivo at a dose of 20 mg/kg did not cause a toxic effect on the body of mice of the C57BL/6 line. The data of experimental studies is significant for understanding the mechanisms of the effect of thiazoles on normal and tumor cells of mammals, and show possibilities of their further application in order to create effective molecules with antitumor 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: Не застосовується

Підсумки дослідження: Нове вирішення актуального наукового завдання

Публікації:

- 1. Lozynskiy, A., Zimenkovskiy, B., Ivasechko, I., Senkiv, J., Gzella, A., Karpenko, O., ... & Lesyk, R. (2019). Synthesis and cytotoxicity of new 2-oxo-7-phenyl-2, 3-dihydrothiazolo [4, 5-b] pyridine-5-carboxylic acid amides. Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements, 194(12), 1149-1157. <https://doi.org/10.1080/10426507.2019.1633318> IF=1,046, Q4.
- 2. Ivasechko, I., Yushyn, I., Roszczenko, P., Senkiv, J., Finiuk, N., Lesyk, D., Holota, S., Czarnomysy, R., Klyuchivska, O., Khylyuk, D., Kashchak, N., Gzella, A., Bielawski, K., Bielawska, A., Stoika, R., & Lesyk, R. (2022). Development of Novel Pyridine-Thiazole Hybrid Molecules as Potential Anticancer Agents. *Molecules*, 27(19), 6219. <https://doi.org/10.3390/molecules27196219> IF= 4,927, Q2.
- 3. Lozynskiy, A., Senkiv, J., Ivasechko, I., Finiuk, N., Klyuchivska, O., Kashchak, N., ... & Lesyk, R. (2022). 1, 4-Naphthoquinone Motif in the Synthesis of New Thiopyrano [2, 3-d] thiazoles as Potential Biologically Active Compounds. *Molecules*, 27(21), 7575. <https://doi.org/10.3390/molecules27217575> IF= 4,927, Q2.
- 4. Ivasechko, I., Lozynskiy, A., Senkiv, J., Roszczenko, P., Kozak, Y., Finiuk, N., Klyuchivska, O., Kashchak, N., Manko, N., Maslyak, Z., Lesyk, D., Karkhut, A., Polovkovich, S., Czarnomysy, R., Szewczyk, O., Kozytskiy, A., Karpenko, O., Khylyuk, D., Gzella, A., Bielawski, K., Stoika, R., Lesyk, R. (2023). Molecular design, synthesis and anticancer activity of new thiopyrano[2,3-d]thiazoles based on 5-hydroxy-1,4-naphthoquinone (juglone). *European journal of medicinal chemistry*, 252, 115304. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2023.115304> . IF= 7,088, Q1.

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 ОПВ:

Впровадження результатів дисертації: Планується до впровадження

Зв'язок з науковими темами: 0120U103077; 0117U000786; 0122U002240

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, 03.00.04

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

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:

VII. Відомості про офіційних опонентів та рецензентів

Офіційні опоненти

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Белінська Ірина Василівна

2. Iryna V. Bielinska

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

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Додаткова інформація:

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. Іскра Руслана Ярославівна

2. Ruslana Iskra

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

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Додаткова інформація:

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:

Рецензенти

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Вовк Олена Іванівна

2. Olena I. Vovk

Кваліфікація: к. б. н., 03.00.11

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

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:

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Стасик Олег Володимирович

2. Oleh Stasyk

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

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

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:

VIII. **Заключні відомості**

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

Гончар Михайло Васильвич

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

Гончар Михайло Васильвич

**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