

АНОТАЦІЯ

Льків М. В. Цитотоксична дія похідного тiazолу в комплексі з ПЕГ-вмісними полімерними наноносіями. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії у галузі 09 Біологія (091 – Біологія). – Львівський національний університет імені Івана Франка. – Львівський національний університет імені Івана Франка, Львів, 2023.

Дисертаційна робота присвячена дослідженню цитотоксичного механізму протипухлинного похідного тiazолу 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. Ця первинна пухлина розростається завдяки швидкій васкуляризації та з часом набуває метастатичного потенціалу, поширюється в інші ділянки тіла, спричиняє метастази та, зрештою, смерть. Традиційна хіміотерапія є основним підходом лікування різних типів онкологічних захворювань, стратегія якої полягає у використанні цитотоксичних препаратів для знищення пухлинних клітин. Оскільки хіміотерапія заснована на пригніченні поділу клітин, які швидко ростуть (що є характерною рисою пухлинних клітин), на жаль вона також впливає на здорові клітини організму з швидкою проліферацією, такі як волосяні фолікули, клітини кісткового мозку та шлунково-кишкового тракту, зумовлюючи їх загибель. 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.

Утворення системи доставки лікарських засобів (СДЛ) на основі полімерних наноносіїв привертає значний інтерес в терапії онкологічних захворювань. На противагу лікарським засобам без наноносіїв, СДЛ здатні доставляти вищі дози хіміотерапевтичних засобів до пухлинних утворень за допомогою ефекту посилення проникності та утримання (EPR), зменшувати побічні ефекти ліків, покращувати їх розчинність та забезпечувати їх довшу циркуляцію в організмі.

Тому, нами вперше досліджено цитотоксичну дію похідного тіазолу БФ1, яке в попередніх дослідженнях проявило значну протипухлинну дію щодо низки ракових клітинних ліній, в комплексі з ПЕГ-вмісними полімерними наноносіями. Вихідний розчин похідного тіазолу БФ1 синтезовано на кафедрі органічної хімії Львівського національного університету імені Івана Франка, в той час як ПЕГ-вмісні полімерні наноносії полі(ВЕР-ко-ГМА)-*графт*-мПЕГ (Th1), полі(ПЕГМА) (Th3) та полі(ПЕГМА-ко-ДММ) (Th5) синтезовано на кафедрі органічної хімії Національного університету «Львівська політехніка».

Встановлено, що похідне тіазолу БФ1 в комплексі з ПЕГ-ПН проявляло виражену цитотоксичність щодо низки пухлинних клітинних ліній *in vitro*. У комплексі з ПЕГ-ПН, БФ1 була більш цитотоксичною щодо пухлинних клітин гепатокарциноми Нер2 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 НЕК293 та клітин фібробластів лінії НІН3Т3, що вказує на можливість їх безпечного використання в терапії онкозахворювань без спричинення значних побічних ефектів.

Вперше продемонстровано значне підвищення вмісту активних форм Оксигену (АФО) в клітинах лімфоми НК/Лу 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. Ці результати узгоджуються з попередніми даними, де зафіксовано зниження цитотоксичної дії

БФ1 за наявності перехоплювачів АФО (аскорбінової кислоти, манітолу та N-ацетилцистеїну) в клітинах лімфоми.

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. Інтенсифікація процесів ПОЛ та накопичення АФО в клітинах мали б відобразитися на стані специфічної ланки системи антиоксидантного захисту, а саме на активності таких ферментів як супероксиддисмутаза (СОД), каталаза (КАТ) та глутатіонпероксидаза (ГПО). 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. Наявність ПЕГ-ПН в комплексі з БФ1 підвищує значущість впливу досліджуваної речовини на активність вищеперерахованих ферментів. Оскільки активність СОД зростає, у клітині збільшується вміст H_2O_2 , що є продуктом розпаду O_2^- , який знешкоджується СОД. Функція КАТ та ГПО полягає у знешкодженні перекису Гідрогену до води і кисню (у випадку КАТ) або ж до води та пероксидів жирних кислот (за дії ГПО). Проте, за впливу досліджуваного похідного тіазолу, активність цих ферментів знижується, що вказує на накопичення H_2O_2 у клітинах лімфоми. Такі дані узгоджуються з попередніми дослідженням, які підтверджують накопичення цього нерадикального АФО в клітинах гліоми за впливу похідного тіазолу БФ1. Пероксид Гідрогену здатний змінювати структури білків, що призводить до порушення їх функції, пошкоджувати ДНК, спричинювати мітохондріальні дисфункції, опосередковано індукувати аутофагію та апоптоз пухлинних клітин.

Вперше досліджено вплив БФ1 та його комплексів з ПЕГ-ПН на клітинне дихання та мембранний потенціал мітохондрій клітин лімфоми, оскільки

мітохондрії вважають одним з основних джерел утворення АФО в клітині. Одночасно з цим, мітохондрії можуть бути мішенню для АФО, які здатні пошкоджувати структуру цих органел, внаслідок чого порушуються синтетичні та біоенергетичні процеси, які відбуваються в мітохондріях. 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 протоніфосфор FССР.

Активізація процесів дихання в мітохондріях може бути пов'язаною з пошкодженням цілісності внутрішньої та зовнішньої мітохондріальних мембран та порушенням апоптичних процесів через БФ1-стимульоване генерування АФО. Встановлено, що усі досліджувані речовини достовірно знижують потенціал мембрани мітохондрій. Ці дані узгоджуються з гіпотезою, що активне генерування АФО за впливу досліджуваних речовин, спричинює пошкодження внутрішньої мітохондріальної мембрани, зумовлює її деполяризацію та запускає компенсаторні реакції дихального ланцюга, що проявляються в активації процесів дихання.

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. Варто зазначити, що ці зміни були більш інтенсивними, коли БФ1 була інкапсульована в ПЕГ-ПН, в той час як ненавантажені речовиною ПЕГ-ПН не спричиняли достовірних ультраструктурних змін в лімфомних клітинах. Такі морфологічні зміни за впливу похідного тіазолу БФ1 опосередковано вказують на індукцію апоптозу та некрозу в пухлинній клітині.

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 лімфою 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. БФ1 в концентрації 10 мг/кг маси та її комплекс з ПЕГ-ПН не зумовлювали анемію в мишей-пухлиноносіїв, яку спостерігали при лікуванні хворих тварин Доксорубіцином. Окрім того, хоча БФ1 в обох досліджуваних концентраціях підвищувала вміст моноцитів у крові мишей з лімфою, проте її інкапсулювання в полімерний носій нівелювало спричинений речовиною моноцитоз. Встановлено, що як і БФ1 так і її комплекс з ПЕГ-ПН ефективно знижував спричинений лімфою лейкоцитоз, а також зменшував частку сегментоядерних нейтрофілів, збільшення яких є характерною ознакою запального процесу. Комплекс БФ1+ПЕГ-ПН, проте не вільна речовина, спричиняв зниження кількості сегментоядерних нейтрофілів практично до значень здорових тварин.

Дослідження біологічних властивостей похідного тіазолу БФ1 в комплексі з ПЕГ-ПН встановило, що утворена СДЛ здатна ефективно впливати на пухлинні клітини, спричинюючи цитотоксичну дію шляхом генерування надмірної кількості АФО, що запускає каскад реакцій, які приводять до загибелі пухлинних клітин, через інтенсифікацію ПОЛ, змін в активності ферментів АОС і пошкодження мітохондрій. Ці ефекти проявляються в деполяризації мітохондріальної мембрани та компенсаторній інтенсифікації дихання клітин, у зміні морфології пухлинної клітини апоптичного та некротичного типу. Проте, ані БФ1 ані її комплекси з ПЕГ-ПН не були цитотоксичними щодо непухлинних клітин та не запускали вільнорадикальних реакцій у гепатоцитах мишей з лімфою, що вказує на їхню низьку токсичність щодо здорових клітин організму.

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.

Ключові слова: протипухлинна активність, похідне тіазолу, полімерний наноносій, оксидативний стрес, активні форми Оксигену, перекисне окиснення ліпідів, ферменти антиоксидантної системи захисту, мітохондрії, апоптоз, гепатоцити, печінка, лімфома.

SUMMARY

Ilkiv M. V. Cytotoxic effect of thiazole derivative in complex with PEG-containing polymeric nanocarriers. – Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

Thesis for a degree of Doctor of Philosophy 091 “Biology” (09 – Biology). – Ivan Franko National University of Lviv. – Ivan Franko National University of Lviv, Lviv, 2023.

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. This primary tumor grows due to prompt vascularization and ultimately acquires metastatic potential, spreading to other parts of the body, causing metastases and eventually death. Traditional chemotherapy is the main approach to the treatment of numerous types of cancer. Chemotherapy is mainly based on the inhibition of the division of fast-growing tumor cells. This anticancer therapy can affects the nontumor, rapidly proliferating cells, such as bone marrow, gastrointestinal tract cells and hair follicles causing their death. Unspecific damage of normal cells, high toxicity of chemotherapeutic compounds, their poor solubility in body fluids and insufficient selectivity toward 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.

In current years, the formation of nanocarrier-based polymeric drug delivery systems (NDDSs) have attracted large interest in cancer therapeutic treatment. NDDSs can deliver higher doses of chemotherapeutic agents to tumor due to enhanced permeability

and retention (EPR) effects, while reducing side effects of drugs, improve their solubility and ensure longer circulation of drug in the body.

Therefore, we have first investigated the cytotoxic effect of the thiazole derivative BF1, which previously showed an antitumor effect towards various cancer cell lines, in a complex with PEG-containing polymeric nanocarriers. The initial solution of thiazole derivative BF1 was synthesized at the Department of Organic Chemistry of Ivan Franko National University of Lviv and the PEG-containing polymeric nanocarriers (poly(VEP-*co*-GMA)-*graft*-mPEG (Th1), poly(PEGMA) (Th3) and poly(PEGMA-*co*-DMM) (Th5)) were synthesized at the Department of Organic Chemistry of the Lviv Polytechnic National University.

It was established that the thiazole derivative BF1 in a complex with PEG-PN showed pronounced cytotoxicity towards a number of tumor cell lines *in vitro*. 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. This data confirm of investigated NDDS can effectively use in the therapy of cancer diseases, without significant side effects on healthy cells.

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. These results are consistent with previous data, which reported a significant decrease in the cytotoxic effect of BF1 in the presence of ROS scavengers (ascorbic acid, mannitol, and N-acetylcysteine) in lymphoma cells.

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 intensification of LPO processes and the accumulation of ROS in cells should be reflected in the state of an antioxidant defense system, i.e. the activity of such enzymes as superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT) and glutathione peroxidase (GPx). The activity of SOD significantly increased under the influence of unconjugated BF1 and its complexes with PEG-PN, while the activity of CAT and GPx was reduced under the action of the studied compounds. The PEG-PN in combination with BF1 increased the significance of the thiazole derivative influence on the activity of AOS enzymes in lymphoma cells. We suggest that the cell contents of H₂O₂ was increased due to enhanced SOD activity that catalyzes the dismutation of the superoxide radical into ordinary molecular oxygen and Hydrogen peroxide. The function of CAT and GPx consists of the neutralization of Hydrogen peroxide to water and oxygen (in the case of CAT) or water and fatty acid peroxides (in the case of GPx). However, the activity of these enzymes significantly decreased under the influence of the all studied compounds, which indicates the accumulation of H₂O₂ in lymphoma cells. These data are consistent with earlier reports, which confirm the accumulation of this non-radical ROS in glioma cells under the action of the thiazole derivative BF1. Hydrogen peroxide is able to modify the structures of proteins, which leads to an impairment of their function, DNA damage, mitochondrial dysfunctions and indirectly induces autophagy and apoptosis of tumor cells.

The effect of BF1 and its complexes with PEG-PN on the processes of cellular respiration and changes of mitochondrial membrane potential in murine NK/Ly tumor cells were first investigated in mitochondria that are the main producers of ROS in the cell. However, mitochondria also can be a target of ROS, which are able to damage the structure of this organelle, and as a result, disturbed the synthetic and bioenergetic processes occurring in mitochondria. 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.

The respiratory processes activation in mitochondria may be associated with damage to the integrity of the inner and outer mitochondrial membranes and disruption of apoptotic processes due to BF1-stimulated generation of ROS. It was established that only BF1 conjugated with PEG-PN were significantly reduced the mitochondrial membrane potential in murine lymphoma cells. These data are consistent with the hypothesis that the active generation of ROS under the exposure of the studied compounds causes the inner mitochondrial membrane damage, causes its depolarization and triggers compensatory respiratory reactions that manifested in the intensification of cell respiration.

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. Notably, that these changes were more intensive when BF1 was encapsulated in PEG-PN, while unloaded PEG-PN did not affect ultrastructural changes in lymphoma cells. Such morphological changes under the exposure of the thiazole derivative BF1 may indirectly indicate the induction of apoptosis and necrosis in the tumor cell.

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. BF1 at a concentration of 10 mg/kg of weight and PEG-PN+BF1 complex did not change the level of murine erythrocytes compared to Doxorubicin. Although unconjugated BF1 in both studied concentrations increased the content of monocytes in the blood of mice with lymphoma, its encapsulation in a PEG-PN reduced the BF1-induced monocytosis and effectively

normalized monocyte count. The progression of lymphoma in mice led to an increase in the total number of leukocytes and segmented neutrophils in particular, however BF1 and its complex with PEG-PN significantly reduced the number of these cells and showed an immunomodulatory and protective effect on the hematopoietic system of tumor-bearing animals. The BF1+PEG-PN complex, but not the free thiazole derivative, caused a decrease in the number of segmented neutrophils almost to the values of healthy animals.

The investigation of the biological properties of the thiazole derivative BF1 conjugated with PEG-PN confirmed that the formed NDDS are able to effectively affect tumor cells, causing cytotoxicity by generating an excessive amount of ROS. This effect leads to ROS-triggered cascade of reactions and the death of tumor cells by intensification of LPO, changes in the activity of AOS enzymes, damage to mitochondria, that leads to the mitochondrial membrane depolarization and compensatory intensification of cell respiration, a change in the morphology of tumor cells of apoptotic and necrotic type. However, neither BF1 nor its complexes with PEG-PN were cytotoxic towards non-tumor cells and did not trigger free radical reactions in hepatocytes of mice with lymphoma, indicating their low toxicity to healthy body cells.

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.

Keywords: antitumor activity, thiazole derivative, polymer nanocarrier, oxidative stress, reactive species of oxygen, lipid peroxidation, enzymes of the antioxidant defense system, mitochondria, apoptosis, hepatocytes, liver, lymphoma.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

Наукові праці, в яких опубліковано основні наукові результати дисертації:

1. Finiuk, N. S., **Popovych***, 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. <https://doi.org/10.3103/s0095452721010084>
2. **Popovych***, 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. <https://doi.org/10.30970/sbi.1504.673>
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. <https://doi.org/10.30970/sbi.1604.696>
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. <https://doi.org/10.7124/bc.000a7d>
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. <https://doi.org/10.30970/sbi.1602.682>
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

* Попович М.В. (Popovych M. V.) – дівоче прізвище здобувачки Ільків М.В. (Ilkiv M. V.)

derivative in complex with polymeric nanoparticles. *The Ukrainian Biochemical Journal*, 94(6), 30–36. <https://doi.org/10.15407/ubj94.06.030>

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

Колективна монографія:

1. Бабський, А. М., Гренюх, В. П., Заїченко, О. С., Ключівська, О. Ю., Кобилінська, Л. І., Кулачківський, О. Р., ... Шалай, Я. Р. (2021). *Противухлинні перспективи сульфуровмісних гетероциклів*. Львів: ЛНУ імені Івана Франка (112 с.).

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

1. 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.
2. Політило, О., Фінюк, Н., **Попович***, М., Шалай, Я., Мітіна, Н., Заїченко, 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.
3. 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.
4. 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 НК/LY. *Матеріали XX Всеукраїнської науково-*

практичної конференції молодих вчених, Львів, 19 травня 2022 р. (ст. 40). Львів: Інститут біології тварин НААН.

5. 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 НК/Лу. *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.*
6. **Ільків, М.В.**, 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.*
7. 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.*
8. **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.*