

Облікова картка дисертації (ОКД)

Шифр спецради: Д 26.240.01

Відкрита

Вид дисертації: 05

Державний обліковий номер: 0521U100998

Дата реєстрації: 30-04-2021



1. Відомості про здобувача

ПІБ (укр.): Кобилінська Леся Іванівна

ПІБ (англ.): Kobylinska Lesya Ivanivna

Докторантура: ні

Шифр спеціальності, за якою відбувся захист: 03.00.04

Дата захисту: 26-04-2021

На здобуття наукового ступеня: Доктор біологічних наук (д. б. н.)

Спеціальність за освітою: фізіологія людини і тварин

2. Відомості про установу, організацію, у вченій раді якої відбувся захист

Назва організації: Інститут біохімії ім. О.В.Паладіна НАНУ

Підпорядкованість:

Код ЄДРПОУ: 05417282

Адреса: вул. Леонтовича 9, м. Київ, 01601, Україна

Телефон: 0442345974

3. Відомості про організацію, де виконувалася (готувалася) дисертація

Назва організації: Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Підпорядкованість: Міністерство охорони здоров'я України

Код ЄДРПОУ: 02010793

Адреса: вул. Пекарська, буд. 69, м. Львів, Львівська обл., 79010, Україна

Телефон: 380322603066

Телефон: 380322757632

WWW: <http://meduniv.lviv.ua>

4. Відомості про організацію, де працює здобувач

Назва організації: Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Підпорядкованість: Міністерство охорони здоров'я України

Код ЄДРПОУ: 02010793

Адреса: вул. Пекарська, буд. 69, м. Львів, Львівська обл., 79010, Україна

Телефон: 380322603066

Телефон: 380322757632

WWW: <http://meduniv.lviv.ua>

5. Наукові керівники та консультанти

Наукові керівники

Зіменковський Борис Семенович (д. фармацевт. н., професор, акад., 15.00.02)

Наукові консультанти

Зіменковський Борис Семенович (д. фармацевт. н., професор, акад., 15.00.02)

6. Офіційні опоненти та рецензенти

Офіційні опоненти

Матишевська Ольга Павлівна (д.б.н., професор, 03.00.04)

Бабський Андрій Мирославович (д.б.н., с.н.с., 03.00.02)

Риндич Алла Володимирівна (д.б.н., професор, 03.00.03)

Цимбалюк Ольга Володимирівна (д. б. н., професор, 03.00.02)

Рецензенти

Воробець Зіновій Дмитрович (д. б. н., професор, 03.00.04)

Бабський Андрій Мирославович (д.б.н., с.н.с., 03.00.02)

Салига Юрій Тарасович (д.б.н., с.н.с., 03.00.04)

7. Підсумки дослідження та кількісні показники

Підсумки дослідження: 13 - Новий напрямок у науці і техніці

Кількість сторінок: 329

Кількість додатків: 10

Ілюстрації: 55

Таблиці: 34

Схеми: 1

Використані першоджерела: 309

Кількість публікацій: 56

Кількість патентів: 1

Впровадження результатів роботи: 6

Мова документа: Українська

Зв'язок з науковими темами: №0115U000040

8. Індекс УДК тематичних рубрик НТІ

Індекс УДК: 577.1:616-006, 577.1:[615.277.3:547.789]:615.002.2

Тематичні рубрики: 31.27.31

9. Тема та реферат дисертації

Тема (укр.)

Біохімічні механізми протипухлинної дії похідних 4-тіазолідинону за їхньої доставки у клітини нанорозмірним полімерним носієм.

Тема (англ.)

Biochemical mechanisms of antitumor action of 4-thiazolidinone derivatives at their delivery to cells by the nanosized polymeric carrier.

Реферат (укр.)

Дисертаційну роботу присвячено дослідженню біохімічних механізмів посилення протипухлинної активності нових похідних 4-тіазолідинону *in vitro*, підвищення їхньої розчинності і зменшення негативних побічних реакцій *in vivo* за умов доставки цих похідних у клітини-мішені нанорозмірним полімерним носієм полі(ВЕР-ГМА)-графт-ПЕГ. За результатами досліджень *in vitro* виявлено, що Les-3288 ефективно діє на клітини лінії С6 гліоми щура і лінії U251 гліоми людини, а сполука Les-3833 володіє високою токсичною дією, близькою до дії доксорубіцину, щодо клітин WM793 і SK-MEL-28 меланоми людини. Запропоновано систему доставки протипухлинних похідних 4-тіазолідинону на основі полімерного нанорозмірного носія для підвищення розчинності і посилення їхньої біологічної активності. Встановлено, що іммобілізація водонерозчинних похідних 4-тіазолідинону на полімерному наноносії зумовлює утворення водорозчинних комплексів, що підвищує їхню стабільність, покращує адресність дії, посилює цитотоксичну дію *in vitro* і знижує загальну токсичну дію *in vivo* цих протипухлинних речовин. Похідні 4-тіазолідинону у складі нанокомплексів з полімерним носієм ефективніше, ніж у вільному стані, знижують життєздатність *in vitro* пухлинних клітин. Доведено, що створений комплекс похідних 4-тіазолідинону покращує адресність дії протипухлинних сполук, сприяючи зменшенню негативних побічних реакцій, зокрема кардіо-, гепато- і нефротоксичну дії в організмі лабораторних тварин. Визначено вміст метаболітів вільнорадикального окиснення, продуктів ліпопероксидації, активність ензимів системи антиоксидантного захисту, а також рівень метаболітів нітративного стресу й активність ензимів синтезу нітрогену оксиду за впливу *in vivo* похідних 4-тіазолідинону та їхніх комплексів з наноносієм. Показано, що цитотоксична дія похідних 4-тіазолідинону як у вільному стані, так і у складі комплексів з полімерним наноносієм, реалізується за допомогою апоптотичних механізмів, що підтверджено результатами FACS-аналізу наявності фракції pre-G1 клітин С6 гліоми щура та появи Анексин V+ клітин. Виявлено пригнічення росту лімфоми NK/Ly, прищепленої мишам лінії BALB/c, сполуками Les-3288 і Les-3833, що призводить до збільшення тривалості життя мишей-пухлиноносіїв. Продемонстровано посилення ефективності дії Les-3833 у комплексі з наноносієм полі(ВЕР-ГМА)-графт-ПЕГ на моделі лімфоми NK/Ly, що супроводжується зменшенням побічних реакцій, порівняно з дією доксорубіцину.

Реферат (англ.)

This thesis work is devoted to the study of the biochemical mechanisms for enhancing of the antitumor activity of new 4-thiazolidinone derivatives, increasing of their solubility, and reducing negative side effects *in vitro* and *in vivo* through the delivery of these derivatives into target cells by a synthetic nanoscale polyethylene glycol-containing polymeric nanocarrier. The Les-3288 derivative has a highly toxic effect towards cells of the rat glioma C6 line and the human glioma U251 line. The Les-3833 compound has high toxicity, close to that of doxorubicin, towards the human melanoma cell lines WM793 and SK-MEL-28. Complexes of 4-thiazolidinone derivatives with a nanosized polymeric carrier functionalized with PEG significantly reduced the overall toxic effect of these antitumor compounds in the body. It was established that the immobilization of the water-insoluble 4-thiazolidinone derivatives on this polymeric nanoscale carrier led to the formation of water-soluble complexes with improved stability that penetrate cells more rapidly, retained their biological activity for a longer time, provided accumulation in the target tissue or organ and enhanced cytotoxic action *in vitro*. The derivatives of 4-thiazolidinones in complexes with the polymeric nanocarrier reduced the viability of mammalian tumor cells *in vitro* more effectively than the derivatives in free form. It was proved that the created complexes of 4-thiazolidinone derivatives with the polymeric nanocarrier improved the targeting by these antitumor derivatives and reduced the negative side effects, in particular cardio-, hepato- and nephrotoxic effects in the body of laboratory animals. The content of metabolites of free radical oxidation, products of lipoperoxidation, activity of the antioxidant protection system enzymes, as well as the levels of metabolites of nitrosative stress and activities of enzymes of synthesis of nitric oxide synthesis by the derivatives of 4-thiazolidinones and their complexes with the polymeric nanocarrier were determined *in vivo*. It was proved that the cytotoxic action of 4-thiazolidinone derivatives both in free form and in the

complexes with the polymeric nanocarrier is realized by the apoptotic mechanisms, as confirmed by the results of FACS analysis of the presence of pre-G1 cells in rat C6 glioma Annexin V+ cells. The implanted lymphomas were inhibited by Les-3288 and Les-3833 that led to an increased life span of the tumor-bearing mice. Enhanced effectiveness of Les-3833 in combination with the polymeric nanocarrier was demonstrated in the NK/Ly lymphoma model. This effect was accompanied by reduced negative side effects compared to those of the doxorubicin.

Голова спеціалізованої вченої ради: Костерін Сергій Олексійович (д. б. н., академік НАНУ, 03.00.04)

Підпис

М.П.

Відповідальний за подання документів: Карлова Н.П. (Тел.: 380442350070)

Підпис

**Керівник відділу реєстрації наукової діяльності
УкрІНТЕІ**



Юрченко Т.А.