Облікова картка дисертації

I. Загальні відомості

Державний обліковий номер: 0421U100037

Особливі позначки: відкрита

Дата реєстрації: 05-01-2021

Статус: Захищена

Реквізити наказу МОН / наказу закладу:

II. Відомості про здобувача

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Паньківська Юлія Богданівна

2. Pankivska Yuliia

Кваліфікація:

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Вид дисертації: кандидат наук

Аспірантура/Докторантура: так

Шифр наукової спеціальності: 03.00.06

Назва наукової спеціальності: Вірусологія

Галузь / галузі знань: Не застосовується

Освітньо-наукова програма зі спеціальності: Не застосовується

Дата захисту: 24-12-2020

Спеціальність за освітою: вірусологія

Місце роботи здобувача: ТОВАРИСТВО З ОБМЕЖЕНОЮ ВІДПОВІДАЛЬНІСТЮ "ЗДОРОВА РОДИНА ПЛЮС"

Код за ЄДРПОУ: 35875362

Місцезнаходження: вул. Гагаріна, 21, м. Бровари, Броварський р-н., Київська обл., 07400, Україна

Форма власності:

Сфера управління:

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

III. Відомості про організацію, де відбувся захист

Шифр спеціалізованої вченої ради (разової спеціалізованої вченої ради): Д 26.233.01

Повне найменування юридичної особи: Інститут мікробіології і вірусології ім. Д.К. Заболотного Національної Академії Наук України

Код за ЄДРПОУ: 05417087

Місцезнаходження: вул. академіка Заболотного, буд. 154, м. Київ, Київська обл., 03143, Україна

Форма власності:

Сфера управління: Національна академія наук України

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

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

Повне найменування юридичної особи: Інститут мікробіології і вірусології ім. Д.К. Заболотного Національної Академії Наук України

Код за ЄДРПОУ: 05417087

Місцезнаходження: вул. академіка Заболотного, буд. 154, м. Київ, Київська обл., 03143, Україна

Форма власності:

Сфера управління: Національна академія наук України

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

V. Відомості про дисертацію

Мова дисертації:

Коди тематичних рубрик: 34.25

Тема дисертації:

1. Антиаденовірусний потенціал речовин синтетичного та природного походження

2. Antiadenoviral potential of substances of synthetic and natural origin

Реферат/анотація:

1. Дисертація присвячена вивченню властивостей та механізмів антивірусної дії фторвмісних сполук нуклеозидної природи, похідних амінокислот, наночастинок різних металів та природних сполук, що належать до рослинних флавоноїдів. Дослідження проводили на моделі аденовірусів 3, 5, 7 серотипів. Визначено показники цитотоксичності сполук та встановлено, що отримані значення корелюють з їх розчинністю та структурною організацією. Виявлено, що лише добре розчинні у середовищі сполуки (G26, G27, 10S-23,10S-24) були малотоксичними для клітин, а величина CC50 для них становила від 630 та значно перевищувала показник 1000 мкг/мл. Більш токсичними для клітин були сполуки G22 та G23 з показниками величини CC50 250 та 125 мкг/мл, відповідно. Встановлено, що сполуки G22, G26 та 10S-23 значно інгібують розвиток ЦПД вірусу та формування вірусспецифічних включень (до 62 %). А сполуки G26 та 10S-23 пригнічують реплікацію ДНК вірусу на 27 – 100 %. Ефективна антивірусна концентрація (EC50) для сполук

G22, G26, G29 та 10S-23 складала 60, 120, 37 і 90 мкг/мл відповідно. Було встановлено індекси селективності: 4, 5, 13 та 11, відповідно. Крім того, виявлено що використання сполуки G29 призводить до нормалізації клітинного циклу інфікованих клітин до рівня неінфікованих клітин та зниження інфекційного титру аденовірусу на 84 – 90 %. Вперше досліджено вплив наночастинок золота, золота з кремнеземом та наночастинок діоксиду титану на моделі аденовірусної інфекції. Показано, що всі види досліджуваних наночастинок мають високі показники CC50, тобто їх токсичний ефект не перевищував 10 %. AuNP типу «a» проявили значний інгібуючий потенціал відносно HAdV-5 (55 – 96 %). Наночастинки типу «b» пригнічували репродукцію аденовірусу на 100 %. Встановлено, що наночастинки типу «b» також мають віруліцидну дію проти HAdV-5. Показано, що наночастинки золота розміром 5 та 20 нм ефективно знижують рівень репродукції аденовірусу на 100 %. Також було встановлено, що наночастинки золота мають віруліцидну активність відносно HAdV-5 (39 – 42 %). Показано, що наночастки Au з діаметром 5 нм та 20 нм максимально знижують титр вірусу на 2 порядки. Антивірусна активність NP TiO2 (II) відносно HAdV-5 була в межах 45-95 %. Встановлено, що наночастинки діоксиду титану мають фотокаталітичні властивості та на 30 % краще пригнічують аденовірус, ніж комерційний зразок. Нами було встановлено наявність віруліцидної дії відносно аденовірусу 5 серотипу для NP TiO2. Для зразків TiO2(I) та (II). показане суттєве пригнічення репродукції вірусу (49 % та 63 %). Вперше встановлено антиаденовірусну дію препарату Неофлазид на основі рослинних флавоноїдів на моделі аденовірусу 5 серотипу. Показано, що в основі його противірусних властивостей лежить безпосередній вплив на формування новосинтезованого вірусного потомства de novo. Нами показано, що препарат Неофлазид, речовини БАРП (біологічно активна речовина виділена з препарату) та БАР СА (синтетичний аналог біологічно активної речовини виділеної з препарату) на 100 % пригнічували утворення інфекційного аденовірусу синтезованого de novo. Вперше досліджено цитотоксичну та антивірусну активність екстрактів подорожника та малини на моделі 3, 5, 7 серотипів аденовірусу. Показник інгібування вірусної інфекції був в межах 45 – 100 %. Найефективніше зниження титру було показано для аденовірусу 5 серотипу за присутності екстракту малини та призводило до зниження титру вірусу на 2 порядки (від 1,45 lg до 1,6 lg). Отримані та проаналізовані результати вказують на перспективність подальших досліджень сполук всіх дослідних класів в якості антиаденовірусних агентів та глибшого розуміння їх механізмів дії. В результаті проведених досліджень виявлено ряд речовин, котрі мають як полівалентну, так і моноспецифічну дію відносно аденовірусів людини і можуть бути прототипами нових етіотропних лікарських препаратів ефективних проти аденовірусу людини.

2. The dissertation is related to the research of the properties and mechanisms of antiviral action of fluoride-containing nucleosides, amino acid derivatives, nanoparticles and natural substances that belong to plant flavonoids. The studies were performed on the model of adenovirus infection induced by serotypes 3, 5, and 7. We analyzed the effect of newly synthesized fluoride-containing compounds on the epithelial cell line and analyzed their anti-adenoviral potential. It was found that the determined values of the cytotoxicity correlated with their solubility and structural properties. It was identified that only highly soluble compounds (G26, G27, 10S-23,10S-24) possessed low toxicity for cells, while the CC50 values for these substances started from 630 and significantly exceeded the value of 1000 mcg/ml. Compounds G22 and G23 with the CC50 values of 250 and 125 mcg/ml, respectively, were more toxic for cells. It was shown that the triazole-derived compounds (G22, G26, and G29) and derivatives of amino acids (10S-23) effectively suppressed the reproduction of adenovirus serotype 5. Compounds G22, G26 and 10S-23 significantly inhibited the cytopathogenic effect of the virus and the formation of virus-specific inclusions (up to 62 %). Compounds G26 and 10S-23 suppressed the replication of viral DNA by 27 – 100 %. Effective antiviral concentration (EC50) for compounds G22, G26, G29 and 10S-23 equaled 60, 120, 37 and 90 mcg/ml, whereas the chemotherapeutic indexes were 4, 5, 13, and 11, respectively. Moreover, it was found that compound G29 (2-(3-clorotetrahydrofuran-2-yl)-4-tosyl-5-(perfluoropropyl)-1,2,3-triazole) normalized the cell cycle of the infected cells to the level of non-infected cells and reduced the infectious titer of adenovirus by 84 – 90 %. We studied the effect of gold nanoparticles, gold-silicon nanoparticles and titanium dioxide nanoparticles on the model of adenovirus infection. It was shown that all types of analyzed nanoparticles had high CC50 values demonstrating that their toxic effect did not exceed 10 %. It was found that the mentioned authorial nanoparticles

possess virucidal action and photocatalytic properties (titanium dioxide nanoparticles). Type “a” silicon-based nanoparticles demonstrated significant inhibitory potential on the reproduction of adenovirus serotype 5. The level of virus inhibition ranged between 55 and 96 %. Type “b” silicon nanoparticles at the concentrations between 10-2 and 10-4 suppressed the reproduction of adenovirus by 100 %. These particles also showed virucidal action against HAdV-5 (2 h exposition of the virus with nanoparticles was the most efficient due to the stable virucidal effect, 66 – 86 %). It was shown that gold nanoparticles of 5 and 20 nm in size effectively reduced the level of adenovirus reproduction by 100 %. It was also found that these nanoparticles have virucidal activity against adenovirus serotype 5 (39 – 42 %). Gold nanoparticles with a diameter of 5 nm and 20 nm minimized the virus titer by 2 orders. Antiviral activity of TiO2 nanoparticles (II) against human adenovirus serotype 5 ranged between 45 – 95 %. It was found that these nanoparticles possessed photocatalytic properties that suppressed adenovirus by 30 %. We demonstrated that titanium dioxide nanoparticles possessed virucidal action against adenovirus serotype 5. The sample of TiO2 (I) showed significant suppression of virus reproduction by 49 %, whereas TiO2 (II) inhibited the reproduction by 63 %. We identified antiadenoviral activity of the drug Neoflazid, obtained from plant flavonoids, using a model of adenovirus serotype 5. It was found that the antiviral properties of the drug are based on the direct effect on the de novo formation of viral progeny. We showed that Neoflazid, BAS (biologically active substance extracted from the drug) and BAS SA (a synthetic analogue of the biologically active substance extracted from the drug) at concentrations 7.1 mcg/ml, 30 mcg/ml and 10 mcg/ml, respectively, suppressed the formation of infectious adenovirus synthesized de novo by 100 %. It was identified that Neoflazid and its active components BAS and BAS SA did not have virucidal activity against adenovirus serotype 5. Although Neoflazid, BAS and BAS SA did not show obvious anti-adenoviral activity, they efficiently suppressed the synthesis of new viral progeny (by 97 – 100 %). For the first time, we studied the cytotoxic and antiviral activity of Plantago and raspberry extracts on the models of adenovirus serotypes 3, 5, and 7. Only raspberry extract showed affected the reproduction of all studied serotypes. The value of the inhibition of viral infection ranged between 45 and 100 %. It was found that the plant extracts also affected de novo synthesis of adenovirus. The most significant decrease in titer was identified for adenovirus serotype 5. The raspberry extract decreased the titer of this serotype by two orders (from 1.45 lg to 1.6 lg).

Державний реєстраційний номер ДіР:

Пріоритетний напрям розвитку науки і техніки:

Стратегічний пріоритетний напрям інноваційної діяльності:

Підсумки дослідження:

Публікації:

Наукова (науково-технічна) продукція:

Соціально-економічна спрямованість:

Охоронні документи на ОПІВ:

Впровадження результатів дисертації:

Зв'язок з науковими темами:

VI. Відомості про наукового керівника/керівників (консультанта)

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Загородня Світлана Дмитрівна

2. Zahorodnia Svitlana

Кваліфікація: к.б.н., 03.00.06

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи:

Код за ЄДРПОУ:

Місцезнаходження:

Форма власності:

Сфера управління:

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

VII. Відомості про офіційних опонентів та рецензентів

Офіційні опоненти

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Будзанівська Ірина Геннадіївна
2. Budzanivska Iryna Hennadiivna

Кваліфікація: д. б. н., 03.00.06

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи:

Код за ЄДРПОУ:

Місцезнаходження:

Форма власності:

Сфера управління:

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Рибалко Світлана Леонтіївна
2. Rybalko Svitlana Leontiivna

Кваліфікація: д. мед. н., 03.00.06

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи:

Код за ЄДРПОУ:

Місцезнаходження:

Форма власності:

Сфера управління:

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

Рецензенти

VIII. Заключні відомості

Власне Прізвище Ім'я По-батькові голови ради Підгорський Валентин Степанович

Власне Прізвище Ім'я По-батькові головуючого на засіданні Підгорський Валентин Степанович

Відповідальний за підготовку облікових документів

Реєстратор

Керівник відділу УкрІНТЕІ, що є відповідальним за реєстрацію наукової діяльності Юрченко Т.А.