Облікова картка дисертації

I. Загальні відомості

Державний обліковий номер: 0520U101500

Особливі позначки: відкрита

Дата реєстрації: 24-10-2020

Статус: Захищена

Реквізити наказу МОН / наказу закладу:

II. Відомості про здобувача

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Прилуцька Світлана Володимирівна

2. Prylutska Svitlana V.

Кваліфікація: к. б. н., 03.00.04

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Вид дисертації: доктор наук

Аспірантура/Докторантура: ні

Шифр наукової спеціальності: 03.00.20

Назва наукової спеціальності: Біотехнологія

Галузь / галузі знань: Не застосовується

Освітньо-наукова програма зі спеціальності: Не застосовується

Дата захисту: 19-10-2020

Спеціальність за освітою: Біохімія

Місце роботи здобувача: Київський національний університет імені Тараса Шевченка

Код за ЄДРПОУ: 02070944

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

Форма власності:

Сфера управління: Міністерство освіти і науки України

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

III. Відомості про організацію, де відбувся захист

Шифр спеціалізованої вченої ради (разової спеціалізованої вченої ради): Д 26.240.01

Повне найменування юридичної особи: Інститут біохімії ім. О.В.Паладіна Національної академії наук України

Код за ЄДРПОУ: 05417288

Місцезнаходження: вул. Леонтовича, 9, м. Київ, Київська обл., 01054, 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: Київський національний університет імені Тараса Шевченка

Код за ЄДРПОУ: 02070944

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

Форма власності:

Сфера управління: Міністерство освіти і науки України

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

V. Відомості про дисертацію

Мова дисертації:

Коди тематичних рубрик: 62.37.41

Тема дисертації:

1. Розробка технології посилення протипухлинної активності цисплатину за використання С60 фулерену

2. Elaboration of technology to enhance cisplatin antitumor activity by using C60 fullerene

Реферат/анотація:

1. Дисертацію присвячено розробці технологій застосування С60 фулерену для підвищення ефективності протипухлинної дії цисплатину in vitro та in vivo і з'ясуванню механізмів цитотоксичної дії цисплатину у комбінації із фотозбудженим С60 фулереном та у складі нековалентного нанокомплексу із С60 фулереном. У роботі використано стабільний водний колоїдний розчин С60 фулерену (0,15 мг/мл, 2×10-4 М), нормальні клітини (тимоцити та еритроцити щура), клітини лейкемії ліній L1210 і CCRF-CEM, клітини карциноми легені LLC, модель трансплантованої карциноми легені Льюїс. Встановлено, що 10 мкМ С60 фулерен запобігав продукуванню АФК тимоцитами, спричиненому як 100 мкМ пероксидом водню, так і 3,3 мкМ цисплатином, а також H2O2-індукованому зниженню життєздатності тимоцитів та Cis-Pt -індукованому гемолізу еритроцитів. З використанням флуоресцентно-міченого С60 фулерену (С60–RITC) доведено його поглинання та довготривале утримання клітинами лейкемії L1210. Імуноцитохімічне фарбування з

використанням FITC-мічених антитіл до С60 фулерену продемонструвало накопичення С60 фулеренів у мітохондріях клітин лейкемії CCRF-CEM. Показано, що за умови фотозбудження (опромінення світлодіодною лампою інтенсивністю 100 мВт/см2, 410-700 нм) С60 фулерену, поглинутого чутливими та резистентними до цисплатину клітинами лейкемії L1210, спостерігається значна інтенсифікація продукування АФК, підвищення концентрації цитозольного Ca2+, падіння мітохондрійного потенціалу та накопичення клітин у проапоптичній SubG1 фазі. Встановлено, що за комбінованої дії фотозбудженого С60 фулерену та Cis-Pt у низькій 3,3 мкМ концентрації токсичний ефект протипухлинного препарату у чутливих клітин лейкемії L1210 посилювався, а у резистентних до цисплатину клітинах L1210/Cis-Pt – відновлювався, про що свідчило зниження життєздатності клітин внаслідок індукції апоптозу. Вперше створено та охарактеризовано нековалентний, стабільний у водному середовищі (дзета-потенціал -21,2 мВ) нанокомплекс С60 фулерену з Cis-Pt (C60-Cis-Pt). Комплексоутворення між молекулами С60 та Cis-Pt підтверджено методами комп'ютерного моделювання, сканувальної тунельної мікроскопії та динамічного розсіювання світла. Встановлено, що токсична дія С60-Cis-Pt нанокомплексу на клітини LLC карциноми легені Льюїс була ефективнішою порівняно з окремою дією цисплатину за еквівалентної концентрації та призводила до пригнічення міграційної активності клітин, їх накопичення у проапоптичній SubG1 фазі клітинного циклу, активації каспази 3/7 та збільшення кількості клітин з ознаками раннього та пізнього апоптозу. Вперше досліджено гостру токсичність немодифікованого С60 фулерену та С60-Cis-Pt нанокомплексу за умови внутрішньочеревного введення мишам. Високе значення LD50 для С60 фулерену (721 мг/кг) підтверджує відсутність в організмі тварин токсичних ефектів за використання наноструктури у низьких дозах. Показано, що токсичність Cis-Pt (LD50=15,6 мг/кг) за комплексоутворення із С60 фулереном знижувалася вдвічі (LD50=36,1 мг/кг). С60-Cis-Pt нанокомплекс за дози 7,5 мг/кг (3,75 мг/кг С60 фулерену та 3,75 мг/кг Cis-Pt) ефективніше пригнічував ріст перещепленої карциноми легені Льюїс та утворення метастазів у легенях миші порівняно з дією Cis-Pt за еквівалентної дози. Виявлені протипухлинний та антиметастатичний ефекти С60-Cis-Pt нанокомплексу супроводжувалися подовженням тривалості життя мишей-пухлиноносіїв, нормалізацією їх маси тіла та показників крові. Запропоновані технології застосування С60 фулерену як за комбінованої дії з цисплатином після фотоактивації наноструктури, так і за комплексоутворення з цисплатином дозволили знизити діючу дозу цитостатика та посилити його протипухлинні ефекти. Отримані результати свідчать про перспективність використання С60 фулерену як фотосенсибілізатора у фотодинамічній протипухлинній терапії, а також як таргетного наноносія протипухлинних препаратів.

2. The dissertation is devoted to elaboration of the new biotechnological approaches to traditional antitumor drugs application in combination with C60 fullerene. Stable aqueous colloidal solution of C60 fullerene (0,15 mg/ml, 2×10-4 M), normal cells (Wistar rat thymocytes and erythrocytes), leukemia L1210 and CCRF-CEM cells, lung carcinoma LLC cells and transplanted model of Lewis lung carcinoma were used in the work. It was found that 10 μM C60 fullerene prevented both ROS production in thymocytes caused by 100 μM H2O2 or 3,3 μM Cis-Pt, H2O2-induced decrease of thymocytes viability and Cis-Pt-induced erythrocytes hemolysis. With the use of fluorescent-labeled C60 fullerene (C60-RITC) the accumulation of nanostructure in leukemic L1210 cells was shown. Immunocytochemical staining with the use of FITC-labeled antibodies to C60 fullerene demonstrated accumulation of C60 fullerenes in the mitochondria of CCRF-CEM leukemic cells. Photoexcitation (irradiation with light-emitting diode lamp, 410-700 nm) of C60 fullerene accumulated by sensitive and resistant to cisplatin leukemic L1210 cells was accompanied by significant increase of ROS production, [Ca2+]i increase, dissipation of mitochondrial membrane potential and cell accumulation in proapoptotic SubG1 phase. Combined action of photoexcited C60 fullerene and Cis-Pt in a low 3,3 μM concentration was followed by cisplatin toxic effect intensification in sensitive leukemic L1210 cells and by its restoration in cisplatin-resistant L1210/Cis-Pt cells. The observed effect was followed by the decrease of both sensitive and resistant leukemic cells viability due to the induction of apoptosis. The noncovalent and stable in aqueous medium nanocomplex of C60 fullerene with Cis-Pt (C60-Cis-Pt) was created and characterized for the first time. Complexation between the C60 and Cis-Pt molecules was confirmed by computer simulation, scanning tunneling microscopy and dynamic light scattering. The toxic effect of C60-Cis-Pt nanocomplex against Lewis lung carcinoma LLC cells was shown to be more

effective compared to the effect of free cisplatin at equivalent concentration and was confirmed by cells accumulation in proapoptotic SubG1 phase, caspase 3/7 activation, increased content of cells at early and late stages of apoptosis, inhibition of cells migration activity. The acute toxicity of pristine C60 fullerene and C60-Cis-Pt nanocomplex was studied after intraperitoneal (i.p.) administration to mice. The high LD50 value for C60 fullerene (721 mg/kg) confirmed the absence of toxic effects at low dose of carbon nanostructure in the body of animals. The reduced toxicity of Cis-Pt (LD50=15,6 mg/kg) at complexation with C60 fullerene (LD50=36,1 mg/kg) at i.p. administration to mice was shown. C60-Cis-Pt nanocomplex at doses of 7,5 mg/kg (3,75 mg/kg of C60 and 3,75 mg/kg of Cis-Pt) more effectively inhibited the growth of transplanted Lewis lung carcinoma and metastases formation in mice lung tissue compared to free Cis-Pt in equivalent dose. The observed antitumor and antimetastatic effects of the C60-Cis-Pt nanocomplex were accompanied by prolongation of tumor-bearing mice's life, normalization of body weight and blood parameters. The proposed technologies of C60 fullerene application both in combination with cisplatin after nanostructure's photoexcitation and as a component of nanocomplex with cisplatin allowed to decrease the effective dose of cytostatic and to enhance its antitumor effect. The data obtained confirm the prospects of C60 fullerene as a photosencitizer in photodynamic therapy and as a targeted nanocarrier of antitumor drugs.

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. Матишевська Ольга Павлівна
2. Matyshevska Olga

Кваліфікація: д. б. н., 03.00.04

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. Матишевська Ольга Павлівна

2. Matyshevska Olga Pavlivna

Кваліфікація: д. б. н., 03.00.04

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. Ємець Алла Іванівна

2. Yemets Alla

Кваліфікація: д. б. н., 03.00.11

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. Данилович Юрій Володимирович

2. Danylovych Yuriy

Кваліфікація: д. б. н., 03.00.04

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. Лук'янова Наталія Юріївна
2. Lukianova Nataliia Yu.

Кваліфікація: д. б. н., 14.01.07

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи:

Код за ЄДРПОУ:

Місцезнаходження:

Форма власності:

Сфера управління:

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

Рецензенти

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Амірханов Володимир Михайлович
2. Amirkhanov Volodymyr M.

Кваліфікація: д. х. н., 02.00.01

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. Данилович Юрій Володимирович

2. Danylovych Yuriy

Кваліфікація: д. б. н., 03.00.04

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. Лук'янова Наталія Юріївна

2. Lukianova Nataliia Yu.

Кваліфікація: д. б. н., 14.01.07

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи:

Код за ЄДРПОУ:

Місцезнаходження:

Форма власності:

Сфера управління:

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

VIII. Заключні відомості

Власне Прізвище Ім'я По-батькові голови ради Костерін Сергій Олексійович

Власне Прізвище Ім'я По-батькові головуючого на засіданні Костерін Сергій Олексійович

Відповідальний за підготовку облікових документів

Реєстратор

Керівник відділу УкрІНТЕІ, що є відповідальним за реєстрацію наукової діяльності



Юрченко Т.А.