Облікова картка дисертації

I. Загальні відомості

Державний обліковий номер: 0418U005438

Особливі позначки: відкрита

Дата реєстрації: 29-12-2018

Статус: Захищена

Реквізити наказу МОН / наказу закладу:

II. Відомості про здобувача

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Науменко Кристина Сергіївна

2. Naumenko Krystyna Sergiivna

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: 19-12-2018

Спеціальність за освітою: мікробіологія

Місце роботи здобувача: Інститут мікробіології і вірусології ім. Д.К. Заболотного НАН України

Код за ЄДРПОУ: 05417087

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

Форма власності:

Сфера управління: Національна академія наук України

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 НАН України

Код за ЄДРПОУ: 05417087

Місцезнаходження: вул. академіка Заболотного, 154, м. Київ, Київ, 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 НАН України

Код за ЄДРПОУ: 05417087

Місцезнаходження: вул. академіка Заболотного, 154, м. Київ, Київ, 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. Антигерпетична активність нуклеозидних та ненуклеозидних фторовмісних сполук

2. Anti-herpetic activity of nucleoside and non-nucleoside fluorine-containing compounds

Реферат:

1. Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата біологічних наук (доктора філософії) за спеціальністю 03.00.06 – «вірусологія». – Інститут мікробіології і вірусології ім. Д.К. Заболотного НАН України, Київ, 2018. Дисертація присвячена вивченню протигерпетичної та апоптоз-індукуючої активності новосинтезованих фторовмісних сполук нуклеозидної (похідні триазолів, урацилів, тіоцукрів) та ненуклеозидної природи (похідні амінокислот). Дослідження противірусної дії проводили на моделях ВПГ-1-інфекції, гострої і хронічної ВЕБ-інфекції; апоптоз-індукуючий потенціал сполук вивчали на моделях латентної та хронічної ВЕБ-інфекції. Вперше за допомогою PASS спрогнозовано, що похідні урацилу (G26 та G27) можуть мати противірусну активність (Pa/Pi), а саме, проти герпесвірусів, для сполук G26 та G27 Pa/Pi становила 0,445/0,019 та 0,372/ 0,049. Похідні тіоцукрів (SBIO6, SBIO7) мали трохи нижчі показники активності, Pa/Pi = 0,379/0,045. За прогнозом ймовірність антивірусної активності сполук 10S-20 та 10S-21 (похідних

амінокислот) складала 0,294/0,005 та 0,214/0,084, відповідно. Слід додати, що для сполук нуклеозидного походження виявлена ймовірність протипухлинної дії, Pa/Pi становила від 0,495/0,011 до 0,257/0,025. Встановлено, що перелік потенційних мішеней для фторовмісних сполук містить в переважній більшості білки синтезу нуклеїнових кислот, апоптотичні білки та ферменти, які відіграють важливу роль при активації/інгібуванні активності білка. Вперше встановлено, що похідні триазолів (G8 та G9) та амінокислот (10S-20) мають виражену антивірусну дію щодо ВПГ-1, їх індекси селективності дорівнювали 18, 17 та 11, відповідно. За умов гострої ВЕБ-інфекції похідні урацилу (G26 та G27), тіоцукру (SBIO6, SBIO7) та амінокислот (10S-20) ефективно інгібували реплікацію вірусу, їх індекси селективності були в діапазоні від 10 до 114. На моделі хронічної ВЕБ-інфекції ефективною виявилася лише сполука SBIO6, індекс селективності дорівнював 16. Вперше показано, що похідні триазолів (G8 і G9) на моделі герпетичного менінгоенцефаліту мишей ефективно інгібували розвиток ВПГ-1 інфекції. В мінімальній дослідженій дозі для обох сполук (0,4 та 0,5 мг/кг) індекс ефективності становив 100%. Встановлено, що за умов використання похідних триазолів зростав рівень інтерлейкіну 2 у порівнянні з контролем вірусу (ВПГ-1). Визначено збільшення рівня інтерферону □ при дії сполуки G9, тоді як сполука G8 мала менш виражений імуностимулюючий вплив. Встановлено, що сполуки G27, SBIO6 та 10S-21 на моделі як латентної (клітини Raji), так і хронічної (клітини B95-8) ВЕБ-інфекції ефективно індукують розвиток апоптотичної загибелі клітин вже на 24 та 48 год. досліджень (40% та 80%). Вперше в клітинах Raji та B95-8 за умов індукції літичної ВЕБ-інфекції, визначено, що сполука SBIO6 (похідне тіоцукрів) ефективно запускає апоптоз. Так, на 24 годину кількість апоптотичних клітин Raji досягала 30%, а в клітинах B95-8 - 40%. Отримані та проаналізовані результати вказують на перспективність подальших досліджень фторованих сполук як протигерпетичних та протипухлинних агентів.

2. The dissertation is related to the research of anti-herpetic and apoptotic-inducing activity of newly synthesized fluorinated compounds of nucleoside nature (derivatives based on triazoles, uracils, tiosugars) and non-nucleoside nature (derivatives of amino acids). Antiviral activity studies were performed on the model of herpes simplex virus type 1 (HSV-1) infection, acute and chronic Epstein-Barr virus (EBV) infection; apoptosis-inducing potential was investigated on models of latent and chronic EBV infection. For the first time, using PASS, it has been predicted that uracil derivatives (G26 and G27) can to have the highest indexes of potential antiviral activity (Pa/Pi), namely, against herpesviruses, Pa/Pi for G26 and G27 compounds were 0,445/0,019 and 0,372/0,044. Tiosugars derivatives (SBIO6, SBIO7) have a slightly lower activity - 0,379/0,045. According to the forecast, the probability of antiviral activity of compounds 10S-20 and 10S-21 (amino acids derivatives) was 0,294/0,005 and 0,214/0,084, respectively. It should be added that it was found the probability of antitumor activity for the compounds of nucleoside nature; Pa/Pi was from 0,495/0,011 to 0,257/0,025. It has been found that a list of potential targets for fluorine-containing compounds contains in the vast majority nucleic acid synthesis proteins, apoptotic proteins and enzymes that play an important role in activating/inhibiting the activity of the protein. For the first time, it was established, derivatives of triazoles (G8 and G9) and amino acids (10S-20) have a pronounced antiviral effect concerning HSV-1, and their selectivity indexes were 18, 17 and 11, respectively. Under conditions of acute EBV infections, uracil derivatives (G26 and G27), tiosugars (SBIO6 and SBIO7) and amino acids (10S-20) effectively inhibited the replication of the virus, their selectivity indexes were in the range of 10 to 114. On the model of chronic EBV infection, only the compound of SBIO6 was effective (selectivity indexe = 16). For the first time it has been shown that derivatives of triazoles (G8 and G9) on the model of herpetic meningoencephalitis in mice effectively inhibited the development of HSV-1 infection. In the minimum dose tested for both compounds (0,4 and 0,5 mg/kg), the index of efficiency was 100%. It has been determined that the use of triazole derivatives increased the level of interleukin 2 compared with the virus control (HSV-1) and was 25 pg/ml. An increase in the INF□ level under the action of G9 was detected, while compound G8 had a less pronounced immunostimulatory effect. It was found that compounds G27, SBIO6 and 10S-21 on the model of both latent (Raji cells) and chronic (B95-8 cells) EBV infection effectively induce the development of apoptotic death of cells already at 24 and 48 hours of research (40% and 80%). For the first time, in Raji and B95-8 cells under the conditions of induction of lytic EBV infection, it was determined that the compound of SBIO6 (derivative of tiosugar) effectively induces apoptosis, the amount of Raji

apoptotic cells reached 30%, in B95-8 cells it reached 40% at 24 hours. The obtained and analyzed results testify to the prospect of further research of fluorinated compounds, as anti-herpetic and antitumor agents.

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. Загородня Світлана Дмитрівна

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. Рибалко Світлана Леонтіївна
2. Рибалко Світлана Леонтіївна

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

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

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.