# Облікова картка дисертації

## I. Загальні відомості

**Державний обліковий номер:** 0521U100998

**Особливі позначки:** відкрита

**Дата реєстрації:** 30-04-2021

**Статус:** Захищена

**Реквізити наказу МОН / наказу закладу:**

## II. Відомості про здобувача

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові:**

1. Кобилінська Леся Іванівна
2. Kobylinska Lesya Ivanivna

**Кваліфікація:** д. б. н.

**Ідентифікатор ORCID ID:** Не застосовується

**Вид дисертації:** доктор наук

**Аспірантура/Докторантура:** ні

**Шифр наукової спеціальності:** 03.00.04

**Назва наукової спеціальності:** Біохімія

**Галузь / галузі знань:** Не застосовується

**Освітньо-наукова програма зі спеціальності:** Не застосовується

**Дата захисту:** 26-04-2021

**Спеціальність за освітою:** фізіологія людини і тварин

**Місце роботи здобувача:** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

**Код за ЄДРПОУ:** 02010793

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

**Форма власності:**

**Сфера управління:** Міністерство охорони здоров`я 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 НАНУ

**Код за ЄДРПОУ:** 05417282

**Місцезнаходження:** вул. Леонтовича 9, м. Київ, 01601, Україна

**Форма власності:**

**Сфера управління:**

**Ідентифікатор ROR:** Не застосовується

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

**Повне найменування юридичної особи:** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

**Код за ЄДРПОУ:** 02010793

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

**Форма власності:**

**Сфера управління:** Міністерство охорони здоров`я України

**Ідентифікатор ROR:** Не застосовується

## V. Відомості про дисертацію

**Мова дисертації:**

**Коди тематичних рубрик:** 31.27.31

### Тема дисертації:

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

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

### Реферат:

1. 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(ВЕП-ГМА)-графт-ПЕГ. За результатами досліджень in vitro виявлено, що Les-3288 ефективно діє на клітини лінії C6 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 C6 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(ВЕП-ГМА)-графт-ПЕГ на моделі лімфоми NK/Ly, що супроводжується зменшенням побічних реакцій, порівняно з дією доксорубіцину.

2. 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.

**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. Зіменковский Борис Семенович
2. Zimenkovskyi Borys S.

**Кваліфікація:** д. фармац. н., 15.00.02

**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. Зіменковский Борис Семенович
2. Zimenkovskyi Borys S.

**Кваліфікація:** д. фармац. н., 15.00.02

**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. Матишевська Ольга Павлівна
2. Matyshevska Olga P

**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. Бабський Андрій Мирославович
2. Babsky Andriy M.

**Кваліфікація:** д.б.н., 03.00.02

**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. Риндич Алла Володимирівна
2. Rynditch Alla V.

**Кваліфікація:** д.б.н., 03.00.03

**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. Цимбалюк Ольга Володимирівна
2. Tsimbalyuk Olga V.

**Кваліфікація:** д. б. н., 03.00.02

**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. Воробець Зіновій Дмитрович
2. Vorobets Zinoviy

**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. Бабський Андрій Мирославович

2. Babsky Andriy M.

**Кваліфікація:** д.б.н., 03.00.02

**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. Салига Юрій Тарасович
2. Salyha Juriy

**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

## 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.