Облікова картка дисертації

I. Загальні відомості

Державний обліковий номер: 0419U002844

Особливі позначки: відкрита

Дата реєстрації: 11-06-2019

Статус: Захищена

Реквізити наказу МОН / наказу закладу:

II. Відомості про здобувача

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Козак Юлія Сергіївна
2. Kozak Yuliya S.

Кваліфікація:

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Вид дисертації: кандидат наук

Аспірантура/Докторантура: так

Шифр наукової спеціальності: 03.00.04

Назва наукової спеціальності: Біохімія

Галузь / галузі знань: Не застосовується

Освітньо-наукова програма зі спеціальності: Не застосовується

Дата захисту: 07-06-2019

Спеціальність за освітою: Генетика

Місце роботи здобувача: Львівський національний університет імені Івана Франка

Код за ЄДРПОУ: 02070987

Місцезнаходження: вул. Університетська 1, м. Львів, Львівська обл., 79000, 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): К 35.051.14

Повне найменування юридичної особи: Львівський національний університет імені Івана Франка

Код за ЄДРПОУ: 02070987

Місцезнаходження: вул. Університетська 1, м. Львів, Львівська обл., 79000, Україна

Форма власності:

Сфера управління: Міністерство освіти і науки України

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

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

Повне найменування юридичної особи: Львівський національний університет імені Івана Франка

Код за ЄДРПОУ: 02070987

Місцезнаходження: вул. Університетська 1, м. Львів, Львівська обл., 79000, Україна

Форма власності:

Сфера управління: Міністерство освіти і науки України

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

V. Відомості про дисертацію

Мова дисертації:

Коди тематичних рубрик: 31.27.31

Тема дисертації:

1. Механізми дії антиоксидантів у модуляції терапевтичного ефекту протипухлинних препаратів на моделях експериментальних пухлин у миші.

2. Mechanisms of antioxidants action in the modulation of the therapeutic effect of antitumor drugs on experimental tumor models in the mice.

Реферат/анотація:

1. В ході виконання дисертаційної роботи було встановлено, що антиоксиданти селенометіонін та D-пантетин посилюють терапевтичну ефективність доксорубіцину та проявляють тканинно-захисні властивості щодо організму мишей 18 з лімфомою NK/Ly та меланомою B16F10/wt. Застосування селенометіоніну та D-пантетину збільшує тривалість життя (в 1,3 рази) мишей з лімфомою NK/Ly та зменшує об'єм меланоми B16F10/wt (в 3 рази) порівняно із цими показниками у тварин лікованих лише доксорубіцином. Антиоксиданти зменшують негативні побічні ефекти, викликані ростом експериментальних пухлин і токсичною дією доксорубіцину, шляхом нормалізації загальної кількості еритроцитів, лейкоцитів, показників лейкоцитарної формули, рівня креатиніну, лактатдегідрогеназної та аспартатамінотрансферазної активностей і значення коефіцієнта де Рітіса у крові мишей-пухлиноносіїв. Причиною вищеописаних властивостей антиоксидантів є їх здатність посилювати селективність дії доксорубіцину за рахунок

регуляторного впливу цих сполук на внутрішньоклітинну систему глутатіону. Селенометіонін та D-пантетин знижують доксорубіцин-індукований оксидативний стрес у кератиноцитах людини шляхом зменшення в 1,3 рази глутатіонпероксидазної активності, збільшення в 1,5-1,7 рази глутатіонредуктазної активності та нормалізації співвідношення GSH/GSSG. Крім того, селенометіонін та D-пантетин відновлюють чутливість лейкозних клітини з надекспресією P-gp до дії доксорубіцину шляхом зниженням рівня відновленого глутатіону та пригнічення в 2 рази глутатіон-S-трансферазної активності порівняно із цими значеннями за дії лише цього протипухлинного препарату.

2. The thesis is devoted to the study of biochemical and molecular mechanisms of tissue-protective properties of antioxidants (selenium derivatives, precursor of coenzyme A) and their ability to improve the antitumor activity of chemotherapeutic compounds (in particular doxorubicin) in mice with NK/Ly lymphoma and B16F10/wt melanoma. It was found that selenomethionine and D-pantethine improved the therapeutic activity of doxorubicin (5 mg / kg), increasing by 1.3-fold the life expectancy of mice with NK/Ly lymphoma compared to their survival rate under the action of this antibiotic alone. A combined use of doxorubicin with selenomethionine exhibits a pronounced synergistic effect on the progression of melanoma B16F10/wt, effectively inhibiting its growth (by 3 fold). Antioxidants reduce the negative side effects caused by the growth of experimental tumors and the toxic effect of doxorubicin by normalizing the total number of erythrocytes, leukocytes, indicators of leukocyte formula, creatinine level, activity of lactate dehydrogenase and aspartate aminotransferase, and also value of the de Ritis coefficient in the blood of tumor-bearing mice. The reason for the above noted actions of selenomethionine and D-pantethine is their ability to improve the selectivity of doxorubicin action via suppressing by 10-20% its cytotoxic activity towards lymphocytes of clinically healthy donors or pseudonormal cells and increasing by 10-20 % this effect in resistant malignant cells. This is due to the ability of antioxidants to reduce doxorubicin -induced oxidative stress in human keratinocytes by reducing 1.3 times , the activity of glutathione peroxidase increasing 1.5-1.7 times glutathione reductase activity and normalizing GSH/GSSG ratio. selenomethionine and D-pantethine lead to 2-fold decrease in the activity of glutathione reductase and a decrease in the level of reduced glutathione accompanying by inhibition of glutathione-S-transferase activity by 2 ($P \leq 0.001$) and 2.5 times ($P \leq 0.001$), accordingly, compared with these parameters under the doxorubicin action in subline cells HL-60/vinc (P-gp overexpression). This leads to the sensitization of the resistant leukemic cells with overexpression of the P-gp protein to doxorubicin action. It has been shown that selenomethionine and D-pantethine possess a pronounced cytoprotective action towards normal mammalian cells protecting them against the effects of conventional antitumor drugs, both in vitro and in vivo. This phenomenon can be explained by a modulatory effect of these antioxidants on the glutathione system of target cells. At the same time, their action was opposite in malignant cells resistant to chemotherapy which constitutional defects in a system of the antioxidant defense. As a consequence, both compounds increased the effect of drugs on tumor cells with the MDR-phenotype, and this effect is fully preserved in experimental tumor models used for studing therapeutic efficacy. The obtained results suggest a perspectiveness of joint using of antitumor drugs together with antioxidant compounds capable of significant increasing their therapeutic efficacy and reducing negative side effects of drugs. During such treatment, a dosage of both antitumor drugs and antioxidants, as well as a possibility of their specific action towards various types of tumors, should be taken in consideration in order to achieve a synergistic effect in their action.

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. Стойка Ростислав Степанович

2. Stoika Rostyslav S.

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. Рибальченко Володимир Корнійович

2. Rybalchenko Volodymyr K.

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. Іскра Руслана Ярославівна

2. Iskra Ruslana Ya.

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

Рецензенти

VIII. Заключні відомості

Власне Прізвище Ім'я По-батькові голови ради Манько Володимир Васильович

Власне Прізвище Ім'я По-батькові головуючого на засіданні Манько Володимир Васильович

Відповідальний за підготовку облікових документів

Реєстратор

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