Облікова картка дисертації

I. Загальні відомості

Державний обліковий номер: 0825U000755

Особливі позначки: відкрита

Дата реєстрації: 06-03-2025

Статус: Наказ про видачу диплома

Реквізити наказу МОН / наказу закладу: Державне некомерційне підприємство «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького». Наказ № 1413-з від 12.05.2025 р. Про видачу диплома доктора філософії та додатка до нього європейського зразка.

II. Відомості про здобувача

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Федусевич Ольга-Марія Володимирівна
2. Fedusevych Olha-Mariia V.

Кваліфікація:

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Вид дисертації: доктор філософії

Аспірантура/Докторантура: так

Шифр наукової спеціальності: 226

Назва наукової спеціальності: Фармація, промислова фармація

Галузь / галузі знань: охорона здоров'я

Освітньо-наукова програма зі спеціальності: 226 Фармація, промислова фармація

Дата захисту: 24-04-2025

Спеціальність за освітою: Фармація

Місце роботи здобувача:

Код за ЄДРПОУ:

Місцезнаходження:

Форма власності:

Сфера управління:

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

III. Відомості про організацію, де відбувся захист

Шифр спеціалізованої вченої ради (разової спеціалізованої вченої ради): PhD 7848

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

Код за ЄДРПОУ: 02010793

Місцезнаходження: вул. Пекарська, буд. 69, Львів, 79010, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство охорони здоров`я України

Ідентифікатор ROR:

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, Львів, 79010, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство охорони здоров`я України

Ідентифікатор ROR:

V. Відомості про дисертацію

Мова дисертації: Українська

Коди тематичних рубрик: 31, 31.21, 76.31.30

Тема дисертації:

1. Синтез та біологічна активність похідних тіазолу та 4-тіазолідинону з азольними фрагментами у молекулах
2. Synthesis and biological activity of thiazole and 4-thiazolidinone derivatives with azole fragments in molecules

Реферат:

1. Федусевич О.-М.В. Синтез та біологічна активність похідних тіазолу та 4-тіазолідинону з азольними фрагментами у молекулах. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису. Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 226 – Фармація, промислова фармація (22 – Охорона здоров'я). – Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького МОЗ України, Львів, 2025. Дисертаційна робота присвячена синтезу нових похідних тіазолу та 4-тіазолідинону з азольними фрагментами у молекулах, вивченню їх фізико-хімічних параметрів та біологічних властивостей. На основі аналізу літературних джерел визначено підходи та методи синтезу цільових сполук, з використанням реакцій [2+3]-циклоконденсації,Кньовенагеля, Кляйзена-Шмідта та гетеро-Дільса-Альдера. Встановлено, що поєднання тіазолідинонового або тіазольного фрагментів з індольним ядром в одній молекулі є перспективним підходом до молекулярного дизайну біологічно активних сполук. Встановлено, що 2-((5-

ацетил-4-метилтіазол-2-іл)аміно)ізоіндолін-1,3-діон, 3-(2-(5-ацетил-4-метилтіазол-2-іл)гідразиніліден)індолін-2-он та 1-(4-метил-2-(2-((2-феніл-1H-індол-3-іл)метилен)гідразиніл)-тіазол-5-іл)етан-1-он є ефективними реагентами у реакції конденсації Кляйзена-Шмідта з альдегідами в умовах абсолютного етанолу та за каталітичної дії трет-бутилату калію, що дозволяє отримати серії 5-(3-арилакрилоїл)-4-метилтіазолів з ізоіндольними та індольними фрагментами у молекулах. Взаємодія 5-(3-арилакрилоїл)-4-метилтіазолів з гідразин-гідратом у середовищі оцтової приводить до утворення до піразол-тіазольних гібридних молекул, що підтверджено синтезом 3-(2-(5-(1-ацетил-5-(4-метоксифеніл)-4,5-дигідро-1H-піразол-3-іл)-4-метилтіазол-2-іл)гідразиніліден)індолін-2-ону. Показано, що реакцією Кньовенагеля ізороданіну та його 3-заміщених похідних з серією індол-3-карбальдегідів при використанні етилендіаміндіацетату як каталізатора в середовищі етанолу синтезовано ряд 5-індоліден-4-тіоксо-2-тіазолідинонів, як вихідних гетеродієнів для молекулярного конструювання нових тіопірано[2,3-d]тіазолів в реакціях [4+2]-циклоприєднання. Показано, що 2-(5-((1H-індол-3-іл)метилен)-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-3-фенілпропанові кислоти є перспективними похідними для конструювання структури потенційних протимікробних агентів, що продемонстровано ідентифікацією двох сполук-хітів з селективним ефектом щодо референтного біоплівкоутворюючого штаму Staphylococcus aureus, а також суттєвою активністю щодо нереферентного небіоплівкоутворюючого штаму Staphylococcus epidermidis, клінічного біоплівкоутворюючого штаму Staphylococcus aureus, Streptococcus agalactiae та Pseudomonas aeruginosa. Показано, що дослідження з використанням методу молекулярної динаміки свідчить про високу структурну стабільність комплексу тубуліну з rel-(4aR,7aR,8S)-8-(1H-індол-3-іл)-3,4a,7a,8-тетрагідропіроло[3',4':5,6]тіопірано[2,3-d]тіазол-2,5,7(6H)-тріоном, яка забезпечується, в основному, за допомогою водневих зв’язків, які утворює сполука-хіт з біомішенню. У результаті скринінгових досліджень на протимікробну активність вперше встановлено, що 5-індоліденроданін-3-алканкарбонові кислоти проявляють суттєвий ефект щодо грам-позитивних мікроорганізмів (стафілококів та стрептококів), включаючи біоплівкоутворюючі та небіоплівкоутворюючі штами, а також ефект щодо Klebsiella variicola та XDR Klebsiella і пробіотичного штаму Lactobacillus fermentum.

2. Fedusevych O.-M.V. Synthesis and biological activity of thiazole and 4-thiazolidinone derivatives with azole fragments in molecules. - Qualification scientific work in the form of a manuscript. Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in the specialty 226 - Pharmacy, industrial pharmacy (22 - Health care) - Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Lviv, 2025. The dissertation is devoted to the synthesis of new thiazole and 4-thiazolidinone derivatives with azole fragments in the molecules, the study of their physicochemical parameters and biological properties. Based on the analysis of literature sources, the approaches and methods for the synthesis of target compounds using [2+3]-cycloaddition, Knoevenagel, Kleisen-Schmidt, and hetero- Diels-Alder reactions were determined. It was found that the combination of thiazolidinone or thiazole fragments with an indole nucleus in one molecule is a promising approach to the molecular design of biologically active compounds. It was found that 2-((5-acetyl-4-methylthiazol-2-yl)amino)isoindoline-1,3-dione, 3-(2-(5-acetyl-4-methylthiazol-2-yl)hydrazinylidene)indoline-2-one and 1-(4-methyl-2-(2-((2-phenyl-1H-indol-3-yl)methylene)hydrazinyl)-thiazol-5-yl)ethane-1-one are effective reagents in the Kleisen-Schmidt condensation reaction with aldehydes under absolute ethanol conditions and under the catalytic action of potassium tert-butylate, which allows to obtain a series of 5-(3-arylacryloyl)-4-methylthiazoles with isoindole and indole fragments in the molecules. The interaction of 5-(3-arylacryloyl)-4-methylthiazoles with hydrazine hydrate in acetic acid medium leads to the formation of pyrazole-thiazole hybrid molecules, which was confirmed by the synthesis of 3-(2-(5-(1-acetyl-5-(4-methoxyphenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-3-yl)-4-methylthiazol-2-yl)hydrazinylidene)indoline-2-one. It has been shown that the Knievel reaction of isorodanine and its 3-substituted derivatives with a series of indole-3-carbaldehydes using ethylenediamine diacetate as a catalyst in ethanol medium has synthesized a series of 5-indolidene-4-thioxo-2-thiazolidinones as starting heterodienes for the molecular design of new thiopyrano[2,3-d]thiazoles in [4+2]-cycloaddition reactions. It has been shown that 2-(5-((1H-indol-3-yl)methylene)-4-oxo-2-thioxothiazolidin-3-yl)-3-phenylpropanoic acids are promising derivatives for the design of the structure of potential antimicrobial agents, This was demonstrated by the identification of two

hit compounds with selective effect against the reference biofilm-forming strain of Staphylococcus aureus, as well as significant activity against the non-reference non-biofilm-forming strain of Staphylococcus epidermidis, clinical biofilm-forming strain of Staphylococcus aureus, Streptococcus agalactiae and Pseudomonas aeruginosa. It is shown that the molecular dynamics study indicates a high structural stability of the tubulin complex with rel-(4aR,7aR,8S)-8-(1H-indol-3-yl)-3,4a,7a,8-tetrahydropyrrolo[3',4': 5,6]thiopyrano[2,3-d]thiazol-2,5,7(6H)-thione, which is provided mainly by hydrogen bonds formed by the hit compound with the biotarget. As a result of screening studies for antimicrobial activity, it was first established that 5-indolidenrodanine-3-alkancarboxylic acids have a significant effect on Gram-positive microorganisms (staphylococci and streptococci), including biofilm-forming and non-biofilm-forming strains, as well as an effect on Klebsiella variicola and XDR Klebsiella and the probiotic strain Lactobacillus fermentum.

Державний реєстраційний номер ДіР:

Пріоритетний напрям розвитку науки і техніки: Нові речовини і матеріали

Стратегічний пріоритетний напрям інноваційної діяльності: Впровадження нових технологій та обладнання для якісного медичного обслуговування, лікування, фармацевтики

Підсумки дослідження: Новий напрямок у науці і техніці

Публікації:

- Fedusevych O-M, Lozynskyi A, Sulyma M, Lesyk R. 2-((5-(3-(2-Fluorophenyl)acryloyl)-4-methylthiazol-2-yl)amino) isoindoline-1,3-dione. Molbank [Internet]. 2024;2024(1):Art. numb. M1785. DOI: https://doi.org/10.3390/M1785 Available from: https://www.mdpi.com/1422-8599/2024/1/M1785
- Юшин ІМ, Лозинський АВ, Федусевич О-МВ, Вовчук ОЯ, Лесик РБ. Синтез нових 5-заміщених 2-піразолілтіазол-4-онів як потенційних біологічно активних сполук. Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2020;13(2):214-218. DOI: 10.14739/2409-2932.2020.2.207117
- Fedusevych O-MV, Yushyn IM, Demchuk IL, Lesyk RB. Синтез та оцінка протипухлової активності 2-аміноізоіндол тіазолідинонових гібридів. Фармацевтичний часопис. 2023;(4):5-11. DOI: https://doi.org/10.11603/2312-0967.2023.4.14290
- Fedusevych O-MV. In silico дослідження механізму протипухлинної активності (e)-2-((5-(3-(2-флуорофеніл)акрилоїл)-4-метилтіазол-2-іл)аміно)ізоіндолін-1,3-діону (Les-6489). Фармацевтичний часопис. 2024;(2):5-13. DOI: https://doi.org/10.11603/2312-0967.2024.2.14747. Доступно: https://ojs.tdmu.edu.ua/index.php/pharm-chas/article/view/14747/13670
- Федусевич О-МВ, Лозинський АВ. Синтез та дослідження протипухлинної активності похідних тіопірано[2,3-d]тіазолу з індольним фрагментом у молекулах. Фармацевтичний часопис. 2024;(3):4-12. DOI: https://doi.org/10.11603/2312-0967.2024.3.14866. Доступно: https://ojs.tdmu.edu.ua/index.php/pharm-chas/article/view/14866/13704
- Fedusevych, O.-M. V., A. V. Lozynskyi, Y. T. Konechnyi, I. M. Yushyn, I. I. Ivasechko, O. M. Roman, I. R. Tymechko, і R. B. Lesyk. 2024. «Синтез та дослідження біологічної активності 5-індоліденроданінів». Фармацевтичний часопис, (4), 18-24. https://doi.org/10.11603/2312-0967.2024.4.15010.

Наукова (науково-технічна) продукція: матеріали; методи, теорії, гіпотези; методичні документи

Соціально-економічна спрямованість: поліпшення якості життя та здоров'я населення, ефективності діагностики та лікування хворих

Охоронні документи на ОПІВ:

Впровадження результатів дисертації: Планується до впровадження

Зв'язок з науковими темами: 0116U004500, 0121U107504

VI. Відомості про наукового керівника/керівників (консультанта)

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Лесик Роман Богданович

2. Roman B. Lesyk

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

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0002-3322-0080

Додаткова інформація:

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

Код за ЄДРПОУ: 02010793

Місцезнаходження: вул. Пекарська, буд. 69, Львів, 79010, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство охорони здоров`я України

Ідентифікатор ROR:

VII. Відомості про офіційних опонентів та рецензентів

Офіційні опоненти

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Воскобойнік Олексій Юрійович

2. Oleksii Y. Voskoboynik

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

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0002-5790-3564

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: Запорізький державний медичний університет

Код за ЄДРПОУ: 02010741

Місцезнаходження: проспект Маяковського, буд. 26, Запоріжжя, Запорізький р-н., 69035, Україна

Форма власності:

Сфера управління: Міністерство охорони здоров`я України

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Северіна Ганна Іванівна

2. Hanna I. Severina

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

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0003-2894-9384

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: Національний фармацевтичний університет

Код за ЄДРПОУ: 02010936

Місцезнаходження: вул. Пушкінська, буд. 53, Харків, Харківський р-н., 61002, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство охорони здоров`я України

Ідентифікатор ROR:

Рецензенти

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Субтельна Іванна Юріївна
2. Ivanna Y. Subtelna

Кваліфікація: к. фармац. н., доц., 15.00.02

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0001-8902-0988

Додаткова інформація:

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

Код за ЄДРПОУ: 02010793

Місцезнаходження: вул. Пекарська, буд. 69, Львів, 79010, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство охорони здоров`я України

Ідентифікатор ROR:

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Крищишин-Дилевич Анна Петрівна
2. Anna P. Kryshyshyn-Dylevych

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

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0002-8713-7020

Додаткова інформація:

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

Код за ЄДРПОУ: 02010793

Місцезнаходження: вул. Пекарська, буд. 69, Львів, 79010, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство охорони здоров`я України

Ідентифікатор ROR:

VIII. Заключні відомості

Власне Прізвище Ім'я По-батькові голови ради	Гудзь Наталія Іванівна
Власне Прізвище Ім'я По-батькові головуючого на засіданні	Гудзь Наталія Іванівна
Відповідальний за підготовку облікових документів	Федусевич Ольга-Марія Володимирівна
Реєстратор	УкрІНТЕІ
Керівник відділу УкрІНТЕІ, що є відповідальним за реєстрацію наукової діяльності	Юрченко Тетяна Анатоліївна