Облікова картка дисертації

I. Загальні відомості

Державний обліковий номер: 0821U102519

Особливі позначки: відкрита

Дата реєстрації: 01-11-2021

Статус: Захищена

Реквізити наказу МОН / наказу закладу:

II. Відомості про здобувача

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Холодняк Олена Валеріївна
2. Kholodniak Olena Valeriivna

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:

Освітньо-наукова програма зі спеціальності: Не застосовується

Дата захисту: 27-10-2021

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): ДФ 17.600.040

Повне найменування юридичної особи: Запорізький державний медичний університет

Код за ЄДРПОУ: 02010741

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

Форма власності:

Сфера управління: Міністерство охорони здоров`я України

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

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

Повне найменування юридичної особи: Запорізький державний медичний університет

Код за ЄДРПОУ: 02010741

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

Форма власності:

Сфера управління: Міністерство охорони здоров`я України

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

V. Відомості про дисертацію

Мова дисертації:

Коди тематичних рубрик: 31.21

Тема дисертації:

1. N-(R-карбамотіоіл)циклоалкілкарбоксаміди: синтез, модифікація, фізико-хімічні та біологічні властивості

2. N-(R-carbamothioyl)cycloalkylcarboxamides: synthesis, modification, physicochemical and biological properties

Реферат/анотація:

1. Дисертаційна робота присвячена розробці препаративних методик синтезу, встановленню будови, вивченню фізико-хімічних та біологічних властивостей N-циклоалкілкарбоніл-N¤-арилтіосечовин, N-[2-(циклоалкіл-(феноксо-(фенілтіо-)ацетил-, ароїл-, гетароїл-)гідразин-1-карбонотіоіл]цикло-алкілкарбоксамідів, 2-(циклопропанкарбоніл)карбонотіоіл)-гідразин-1-карбо-(тіо-)-амідів та продуктів їх гетероциклізації. Встановлено особливості взаємодії генерованих insitu циклоалканкарбонілізотіоціанатів з о-фенілендіаміном і показано, що основними продуктами реакції є N-((2-амінофеніл)карбамотіоіл))циклоалканкарбоксаміди та 3,4-біс(3-(циклоалкан-карбоніл)тіоуреїдо)фенілени, які розділені перекристалізацією із метанолу. Проведено детальне дослідження реакції циклоалканкарбонілізотіоціанатів з гідразин гідратом та встановлено, що результатом реакції є N-(2-(циклоалканкарбоніл)гідразін-1-карбонотіоіл)циклоалканкарбоксаміди. Останні є результатом взаємодії

вихідних сполук з циклоалканкарбогідразидами, що підтверджує їх біелектрофільність. Вперше синтезовані оригінальні 4-циклоалканкарбоніл-3-(аміно-, фенілоксо-(тіо)метил-1,5-дигідро-4Н-1,2,4-триазол-5-тіони тривалим нагріванням відповідних дизаміщених тіосемикарбазидів. Встановлено, що діацилсемикарбазиди за умов реакції циклізації у концентрованих мінеральних кислотах утворюють відомі 5-R-2-аміно-1,3,4-тіадіазоли. Показано, що останні зазнають додаткового гідролітичного відщеплення циклоалканкарбамідного залишку від молекули. Вперше синтезовані N-(4-оксо-3-R-тіазолідин-2-іліден)-циклоалканкарбоксаміди взаємодією дизаміщенихтіосечовин або діацилтіосемикарбазидів з метил(бутил) хлорацетатом у присутності калію ацетату або у ДМФ у присутності триетиламіну. Всі синтезовані речовини очищено методом кристалізації. Будову синтезованих сполук підтверджено сучасними фізико-хімічними методами аналізу, а саме елементним аналізом, ІЧ-спектрофотометрією, 1Н та 13С ЯМР-спектрометрією, а їх індивідуальність – методом хромато-мас-спектрометрії. В ході виконання дисертаційної роботи було синтезовано 100 (85 вперше) сполук, для яких проведено дослідження біологічної активності з використанням підходів віртуального (молекулярний докінг), високоефективного (мікробіологічні дослідження) та традиційного скринінгу. Розроблена стратегія пошуку діуретиків серед N-(R-карбамотіоіл)циклоалкілкарбоксамідів дозволила виявити ефективну «сполуку-лідер», яка за діуретичним ефектом конкурує з референс-препаратом «Гідрохлоротіазид», та згідно результатів молекулярного докінгу має подібний механізм дії. Запропонована стратегію пошуку нових протисудомних агентів на основі структурної модифікації діацилтіосемикарбазидів, яка включала в себе віртуальний мішень-орієнтований скринінг синтезованих сполук до активних центрів GABAA-, GABAT-рецепторів та NVSCs відомих протиепілептичних лікарських засобів, а за результатами біологічного скринінгу на моделі пентилентетразольних судом виявлена сполука, яка перевищує референс-препарат «Депакін». Проведені дослідження на антибактеріальну активність дозволили виявити ряд перспективних сполук, а саме N-(2-R-гідразин-1-карбонотіоіл)циклоалканкарбоксамідів, як високоактивних протимікробних агентів щодо St. aureusta P. aeruginosa (МІК 3.125-25.0 мкг/мл) з ДГФР-інгібуючою дією. На основі молекулярного докінгу та традиційного мікробіологічного скринінгу розроблена стратегія пошуку фунгіцидних засобів та виявлено ряд перспективних сполук, активність яких перевищує активність препаратів-порівняння «Ципроконазол» та «Гімексазол». Встановлено, що дизаміщенітіосечовини та тіосемикарбазиди не є мутагенними і можуть найти застосування як ефективні рістрегулятори з фунгіцидною дією. В ході вивчення біологічної активності та проведеного аналізу взаємозв'язку «структура-активність» серед похідних N-(R-карбамотіоіл)циклоалкілкарбоксамідів виявлені сполуки, які проявили високі показникиантиконвульсивної, сечогінної, протимікробної, протигрибкової, рістстимулюючої та антифолатредуктазної дії. Виявлено 2 потенційні фунгіцидні агенти, які за значеннями мінімальної інгібуючої концентрації, широтою спектра дії щодо фітопатогенних грибів, перевищують препарат «Ципроконазол» та не проявляють мутагенну дію по відношенню до SalmonellaTA 98 та TA 100.

2. The thesisis devoted to the development o fpreparative methods of synthesis, structure determination, study of physicochemical and biological properties of N-cycloalkylcarbonyl-N¤-arylthioureas, N-[2-(cycloalkyl-(phenoxo-(phenylthio)-)-acetyl-, aroyl-, hetaroyl-)hydrazine-1-carbonothioyl]cycloalkylcarboxamides, 2-(cyclopropanecarbonyl)carbonothioyl)-hydrazine-1-carbo-(thio-)-amides and products of their heterocyclization. Specifics of interaction between generated insitu cycloalkanecarbonylisothiocyanates and o-phenylenediamine were established. It was shown that themainre action products wereN-((2-aminophenyl)¬carbamothioyl))cycloalkanecarboxamides and 3,4-bis(3-(cycloalkanecarbonyl)¬thioureido)phenylenes, which were separated by recrystallization from methanol. A detailed study of the reaction of cycloalkanecarbonylisothiocyanates with hydrazinehydrate was performed. It was found that the reaction resulted information of N-(2-(cycloalkanecarbonyl)hydrazine-1-carbonothioyl)-cycloalkane-carboxamides. The latter are the result of the interaction of the starting compounds with cycloalkanecarbohydrases, what confirms their dielectrophilic nature. For the first time, the original 4-cycloalkanecarbonyl-3-(amino-, phenyloxo-)(thio-)methyl-1,5-dihydro-4H-1,2,4-triazole-5-thiones were synthesized by long-term heating of the corresponding disubstituted thiosemicarbazides. It was found that

diacylsemicarbazides form known 5-R-2-amino-1,3,4-thia-diazoles under the conditions of the cyclizationre action in concentrated mineral acids. It is shown that the latter undergoan additional hydrolytic cleavage of the cycloalkaneure aresidue. For the first time N-(4-oxo-3-R-thiazolidin-2-ylidene)-cycloalkanecar-boxamides were synthesized by the interaction of disubstituted thioureasordiacyl-thiosemicarbazides with methyl-(butyl) chloroacetate in the presence of potassiumacetateor in DMF in the presence of the triethylamine. All synthesized substances were purified by crystallization from solvents. The structure of the synthesized compounds was confirmed by modern physicochemical methods of analysis, namely elemental analysis, IR spectrophotometry, 1H and13C NMR spectrometry, and their individuality - bychromato-massspectrometry. During studies 100 compounds (85 for the first time) were synthesized and studied for biological activity by virtual (molecular docking), high through put (microbiological studies) and traditional screening approaches. The developed strategy of diuretics search amongN-(R-carbamo-thioyl)cycloalkanecarboxamides revealed an effective "compound-leader", which competes with there ference drug "Hydrochlorothiazide" in terms of diuretic effect, and according to the results of molecular docking as a similar mechanism of activity. A strategy fo relaboration of novel anticonvulsant agents based on the structural modification of diacylthiosemicarbazides, which included a virtual target-oriented screening of synthesized compounds to the active centers of GABAA-, GABAT-receptors and NVSCs of known antiepileptic drugs on the biological model, and the results of pentylenetetrazolseizures found a compound that exceeds there ference drug "Depakine". Antibacterial activity studies have revealed several promising compounds, nam elyN-(2-R-hydrazine-1-carbonothioyl)cycloalkanecarboxamides, as high lyactive antimicrobial agents against St. aureus and P. aeruginosa (MIC 3.125-25.0 μg/ml) with DHFR-inhibitory activity. Based on molecular docking and traditional microbiological screening, a strategy for the search for fungicides was developed and several promising compounds with activity exceeds the activity of the comparison drugs Cyproconazole and Hymexazole were identified. It was found that disubstituted thioureas and thiosemicarbazides are notmutagenic and canbeusedas effective growth-regulators with fungicidal activity. The compounds that showed high rates of anticonvulsant, diuretic, antimicrobial, antifungal, growth stimulating and antifouling activities were found during the study of biological activity and analysis of the "structure-activity" relationship among the derivatives of N-(R-carbamothioyl)cycloalkylcarboxamides. Two potential fungicidal agents that exceed Cyproconazole interms of minimum inhibitory concentration, broad spectrum of activity and nomutagenic effect against phytopathogenicfungi were identified.

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. Коваленко Сергій Іванович

2. Kovalenko Serhii Ivanovich

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. Каплаушенко Андрій Григорович

2. Kaplaushenko Andrii Hryhorovych

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. Воскобойнік Олексій Юрійович

2. Voskoboinik Oleksii Yuriyovych

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

Рецензенти

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Георгіянц Вікторія Акопівна

2. Georgiyants Victoria Acopivna

Кваліфікація: д.фарм.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. Омельянчик Людмила Олександрівна

2. Omelyanchik Liudmyla Olexandrivna

Кваліфікація: д.фарм.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

VIII. Заключні відомості

Власне Прізвище Ім'я По-батькові голови ради Одинцова Віра Миколаївна

Власне Прізвище Ім'я По-батькові головуючого на засіданні Одинцова Віра Миколаївна

Відповідальний за підготовку облікових документів

Реєстратор

Керівник відділу УкрІНТЕІ, що є відповідальним за реєстрацію наукової діяльності



Юрченко Т.А.