

Облікова картка дисертації

I. Загальні відомості

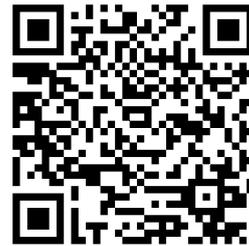
Державний обліковий номер: 0825U001371

Особливі позначки: відкрита

Дата реєстрації: 28-04-2025

Статус: Захищена

Реквізити наказу МОН / наказу закладу:



II. Відомості про здобувача

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Шишкін Іван Олегович

2. Ivan Shyshkin

Кваліфікація:

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0002-5662-6374

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: 25-04-2025

Спеціальність за освітою: 226 Фармація, промислова фармація

Місце роботи здобувача: Одеський національний медичний університет

Код за ЄДРПОУ: 02010801

Місцезнаходження: Валіховський провулок, буд. 2, Одеса, 65082, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство охорони здоров'я України

Ідентифікатор ROR:

III. Відомості про організацію, де відбувся захист

Шифр спеціалізованої вченої ради (разової спеціалізованої вченої ради): PhD 7998

Повне найменування юридичної особи: Одеський національний медичний університет

Код за ЄДРПОУ: 02010801

Місцезнаходження: Валіховський провулок, буд. 2, Одеса, 65082, 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: Одеський національний медичний університет

Код за ЄДРПОУ: 02010801

Місцезнаходження: Валіховський провулок, буд. 2, Одеса, 65082, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство охорони здоров'я України

Ідентифікатор ROR:

V. Відомості про дисертацію

Мова дисертації: Українська

Коди тематичних рубрик: 76.31.29.15

Тема дисертації:

1. «Гексафторосилікати з «онієвими» катіонами як потенційні антикарієсні агенти»
2. «Hexafluorosilicates with “onium” cations as potential anticaries agents»

Реферат:

1. Кваліфікаційна робота присвячена синтезу, встановленню будови, фізико-хімічних властивостей та фармакологічної активності гексафторосилікатів з гетероциклічними біоактивними катіонами, як потенційних антикарієсних агентів. Вперше були синтезовані і виділені в індивідуальному стані 14 гексафторосилікатів з катіонами – похідними піридинію, N-алкілпіридинію, піримідинію, 1,2,4-триазолію шляхом реакції іонного обміну між метанольними розчинами органічних основ або відповідних гідрохлоридів та надлишком розчину 45 відсоткової кремнефтороводневої кислоти. Склад і структуру отриманих сполук встановлено за допомогою фізико-хімічних, фізичних та хімічних методів аналізу: ЯМР ^1H -, ^{19}F -, ^{13}C -спектроскопія, мас-спектрометрія, термогравіметрія, рентгеноструктурний аналіз (РСА). Виходячи з результатів РСА, структури солей 2-, 3-, 4-карбоксиметилпіридинію, 2-аміно-4,6-дигідроксипіримідинію, 3-, 4-гідроксиметилпіридинію побудовані з «онієвих» катіонів та гексафторосилікатними аніонами у співвідношенні 2 : 1 і стабілізовані системами водневих зв'язків типу $\text{NH}\cdots\text{F}$, $\text{OH}\cdots\text{F}$, $\text{NH}\cdots\text{O}$ і контактами $\text{CH}\cdots\text{F}$, $\text{CH}\cdots\text{O}$ за участю атомів водню ароматичних систем. Важливий

внесок в стабілізацію структур солей 3-, 4-карбоксиметилпіридинію і 4-гідроксиметилпіридинію є π - π -стекинґ-взаємодії між піридиновими циклами. Центрами протонування амонієвих катіонів в структурах виступають атоми нітрогену піридинового типу. Аніон гексафторосилікату в структурі солей має геометрію спотвореного октаедру з відстанями Si-F від 1,646(3) п до 1,696(3) п. Перерозподіл довжини зв'язків Si-F аніону обумовлено включенням атомів фтору до системи Н-зв'язків різної міцності з Н-донорними фрагментами катіонів. Висновки про ймовірну будову гідратних форм солей 1,2,4-триазолію складу $(LH)_2SiF_6 \cdot nH_2O$ ($n = 1-3$, I-VII) і октенідину $(C_3H_6N_4)SiF_6$ (IX) зроблені з урахуванням даних ІЧ-спектроскопії, ЯМР ^{19}F -спектроскопії, термографіметрії та розрахунку ефективних зарядів на атомах лігандів. Зокрема, на факт спотворення октаедричної геометрії аніонів SiF_6^{2-} в складі цих солей внаслідок ефектів Н-зв'язків вказує розщеплення смуг коливань $\nu(SiF_2)$ в ІЧ-спектрах на дві або три компоненти; залучення Н-донорних фрагментів катіонів і молекул кристалізаційної води до участі в Н-зв'язках підтверджує розмитий характер максимумів смуг коливань $\nu(NH)$, $\nu(N+H)$ і $\nu(OH)$. Визначена розчинність синтезованих амонієвих гексафторосилікатів у водному, метанольному, етанольному (96 %) та середовищі ДМСО згідно зі статтями ДФУ та Європейської фармакопеї. Показники розчинності у воді змінюються в межах від $\leq 0,0002$ мол. % (якісна оцінка) для солей 1,2,4-триазолію до 1,63 мол. % для солі 3-гідроксиметилпіридинію і визначаються природою катіону. Комплексам з гетероциклічними катіонами притаманна зворотна кореляція між показником розчинності (мол. %) і кількістю сильних та середніх систем Н-зв'язків в структурах гексафторосилікатів. Зокрема, надзвичайно низька розчинність у воді солі 2-аміно-4,6-дигідроксипіримідинію (0,002 мол. %) цілком логічна, оскільки цей комплекс максимально стабілізований 20 Н-зв'язками типу $NH \cdots F$, $NH \cdots O$ та контактами $CH \cdots F$ ($D \cdots A \leq 3.2 \text{ \AA}$). Встановлено, що розчинність зменшується в ряду розчинників від водного, ДМСО, метанольного і етанольного. Наприклад, в разі солей 2-, 3-, 4-карбоксиметилпіридинію розчинність змінюється від «дуже легко розчинний» (вода) до «розчинний» (ДМСО) і «мало розчинний» (метанол, етанол), що може бути обумовлено іонною будовою досліджуваних сполук і збільшенням ліпофільних властивостей розчинника в ряду «вода – ДМСО – метанол, етанол 96 %-й». При цьому ДМСО як типовий біполярний апротонний розчинник забезпечує відносно високі характеристики розчинності всіх досліджених солей, за винятком солі піримідинію. Ключові слова: гексафторосилікати, протикарієсні агенти, піридин, піримідин, синтез, аналіз, карієс, запалення, структура, розчинність, QSPR моделі, біологічна активність, протизапальна активність

2. The dissertation is devoted to the synthesis, establishment of the structure, physicochemical properties and pharmacological activity of hexafluorosilicates with heterocyclic biologically active cations as potential anti-caries agents. For the first time, 14 hexafluorosilicates with cations – derivatives of pyridinium, N-alkylpyridinium, pyrimidinium, 1,2,4-triazolium – were synthesized and isolated in an individual state by ion exchange reaction between methanol solutions of organic bases or corresponding hydrochlorides and an excess of a 45% solution of hydrofluorosilicic acid. The composition and structure of the obtained compounds were established using physicochemical, physical and chemical methods of analysis: 1H -, ^{19}F -NMR, IR spectroscopy, mass spectrometry, thermogravimetry, X-ray structural analysis (X-ray diffraction). Based on the results of X-ray diffraction, the structures of 2-, 3-, 4-carboxymethylpyridinium, 2-amino-4,6-dihydroxypyrimidinium, 3-, 4-hydroxymethylpyridinium salts are built from “onium” cations and hexafluorosilicate anions in a ratio of 2 : 1 and stabilized by hydrogen bond systems of the $NH \cdots F$, $OH \cdots F$, $NH \cdots O$ type and $CH \cdots F$, $CH \cdots O$ contacts with the participation of hydrogen atoms of aromatic systems. An important contribution to the stabilization of the structures of 3-, 4-carboxymethylpyridinium and 4-hydroxymethylpyridinium salts is the π - π -stacking interactions between pyridine rings. The protonation centers of ammonium cations in the structures are pyridine-type nitrogen atoms. The hexafluorosilicate anion in the structure of the salts has a distorted octahedral geometry with Si-F distances from 1.646(3) Å to 1.696(3) Å. The redistribution of the length of the Si-F bonds of the anion is due to the inclusion of fluorine atoms in the system of H-bonds of different strengths with H-donor fragments of cations. Conclusions about the probable structure of the hydrated forms of 1,2,4-triazolium salts of the composition $(LH)_2SiF_6 \cdot nH_2O$ ($n = 1-3$, I-VII) and octenidine $(C_3H_6N_4)SiF_6$ (IX) were made taking into account the data of IR spectroscopy, ^{19}F NMR spectroscopy, thermography, and calculation of effective charges on ligand

atoms. In particular, the fact of distortion of the octahedral geometry of SiF₆²⁻ anions in the composition of these salts due to the effects of H-bonds is indicated by the splitting of the $\nu(\text{SiF}_2)$ vibration bands in the IR spectra into two or three components; the involvement of H-donor fragments of cations and molecules of water of crystallization in participation in H-bonds is confirmed by the blurred nature of the maxima of the $\nu(\text{NH})$, $\nu(\text{N+H})$ and $\nu(\text{OH})$ vibration bands. The solubility of the synthesized ammonium hexafluorosilicates in aqueous, methanolic, ethanolic (96%) and DMSO media was determined in accordance with the articles of the SPhU and the European Pharmacopoeia. The solubility indicators in water vary from ≤ 0.0002 mol. % (qualitative estimate) for 1,2,4-triazolium salts to 1.63 mol. % for 3-hydroxymethylpyridinium salt and are determined by the nature of the cation. Complexes with heterocyclic cations are characterized by an inverse correlation between the solubility indicator (mol. %) and the number of strong and medium H-bond systems in the structures of hexafluorosilicates. Key words: hexafluorosilicates, anti-caries agents, pyridine, pyrimidine, synthesis, analysis, caries, inflammation, structure, solubility, QSPR models, biological activity, anti-inflammatory activity.

Державний реєстраційний номер ДіР:

Пріоритетний напрям розвитку науки і техніки: Науки про життя, нові технології профілактики та лікування найпоширеніших захворювань

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

Підсумки дослідження: Нове вирішення актуального наукового завдання

Публікації:

1. Шишкін І.О., Анісімов В.Ю., Гельмбольдт В.О. Деякі властивості гексафторосилікатів 3,5-дизаміщених похідних 1,2,4-триазолу // Фарм. часопис. 2016. № 4. С. 21-23. DOI: <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2016.4.7116>
2. Гельмбольдт В.О., Анісімов В.Ю., Шишкін І.О. Синтез октенідину гексафторосилікату – нового потенційного карієспрофілактичного і антибактеріального агента // Фарм. часопис. 2017. № 3. С. 13-16. DOI: <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2017.3.7870>
3. Gelmboldt V.O., Anisimov V.Yu., Shyshkin I.O., Fonari M.S., Kravtsov V.Ch. Synthesis, crystal structures, properties and caries prevention efficiency of 2-, 3-, 4-carboxymethylpyridinium hexafluorosilicates // J. Fluorine Chem. 2018. V. 205, № 1. P. 15-21. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jfluchem.2017.11.004>
4. Шишкін І.О., Тимчишин О.Л., Гельмбольдт В.О. Гостра токсичність 4-карбоксиметилпіридинію гексафторосилікату // Фарм. часопис. 2018. № 3. С. 97-101. DOI: <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2018.3.9319>
5. Gelmboldt V.O., Anisimov V.Yu., Shyshkin I.O., Fonari M.S., Kravtsov V.Ch. Synthesis, structure, and anticaries activity of 2-amino-4,6-dihydroxypyrimidinium hexafluorosilicate // Pharm. Chem. J. 2018. V. 52, № 7. P. 606-610. <https://doi.org/10.1007/s11094-018-1868-4>
6. Гельмбольдт В.О., Шишкін І.О. Розчинність 2-, 3-, 4-карбоксиметилпіридинію, 2-аміно-4,6-дигідроксипіримідинію та октенідину гексафторосилікатів // Фарм. часопис. 2019. № 1. С. 5-10. DOI: <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2019.1.9877>
7. Приступа Б.В., Шишкін І.О., Рожковський Я.В., Гельмбольдт В.О. Оцінка протизапальної активності 2-, 3-, 4-карбоксиметилпіридинію гексафторосилікатів на каррагінановій моделі запалення // Фарм. журнал. 2019. № 4. С. 82-87. DOI: <https://doi.org/10.32352/0367-3057.4.19.09>
8. Gelmboldt V.O., Shyshkin I.O., Fonari M.S., Kravtsov V.Ch. Synthesis, crystal structure and some properties of 4-hydroxymethylpyridinium hexafluorosilicate // J. Struct. Chem. 2019. V. 60, № 7. P. 1150-1155. DOI: <https://doi.org/10.1134/S0022476619070175>
9. Gelmboldt V.O., Shyshkin I.O., Anisimov V.Yu., Fonari M.S., Kravtsov V.Ch. Bis(3-hydroxymethylpyridinium) hexafluorosilicate monohydrate as a new potential anticaries agent: Synthesis, crystal structure and

pharmacological properties // J. Fluorine Chem. – 2020. – V. 235. 109547. DOI:

<https://doi.org/10.1016/j.jfluchem.2020.109547>

- 10. Gelmboldt V., Ognichenko L., Shyshkin I., Kuz'min V. QSPR models for water solubility of ammonium hexafluorosilicates: analysis of the effects of hydrogen bonds // Struct. Chem. 2021. V. 32, № 1. P. 309–319. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11224-020-01652-3>
- 11. Шишкін І.О., Нікітін О.В., Гельмбольдт В.О. Ідентифікація амонієвих гексафторосилікатів з використанням хімічних методів аналізу // Одеський мед. журн. 2023. № 4 (185). С. 94–98. DOI: <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2023-4-18>

Наукова (науково-технічна) продукція:

Соціально-економічна спрямованість:

Охоронні документи на ОПВ:

Винаходи, корисні моделі, промислові зразки

1. Патент на винахід № 118224 С2 Україна, МПК (2018.01) С07D 213/79, С01В 33/08, А61К 6/00, А61Q 11/00. Спосіб отримання гексафторосилікатів з катіонами 2-, 3-, 4-карбоксиметилпіридинію, які мають карієспротекторну та протизапальну активність / Гельмбольдт В.О., Анісімов В.Ю., Шишкін І.О. – № а 2016 12257; заявл. 02.12.2016; опубл. 10.12.2018. Бюл. № 23. 2. Патент на винахід № 116428 С2, МПК С07D 401/06, С01В 33/20, А61К 31/444. Спосіб одержання гексафторосилікату октенідину / В.О. Гельмбольдт, В.Ю. Анісімов, І.О. Шишкін. – № а 2017 02441; заявл. 16.03.2017; опубл. 12.03.2018. Бюл. № 5.

Впровадження результатів дисертації: Впроваджено

Зв'язок з науковими темами: 011U008925

VI. Відомості про наукового керівника/керівників (консультанта)

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Гельмбольдт Володимир Олегович
2. Volodymyr Gelmboldt

Кваліфікація: д. х. н., професор, 02.00.01

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0001-8492-964X

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: Одеський національний медичний університет

Код за ЄДРПОУ: 02010801

Місцезнаходження: Валіховський провулок, буд. 2, Одеса, 65082, 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. Георгіянц Вікторія Акопівна
2. Viktoria Georgiyants

Кваліфікація: д.фарм.н., професор, 15.00.02**Ідентифікатор ORCID ID:** 0000-0001-8794-8010**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:****Власне Прізвище Ім'я По-батькові:**

1. Кучеренко Людмила Іванівна
2. Liudmyla Kucherenko

Кваліфікація: д.фарм.н., професор, 15.00.03**Ідентифікатор ORCID ID:** 0000-0003-2229-0232**Додаткова інформація:****Повне найменування юридичної особи:** Запорізький державний медико-фармацевтичний університет**Код за ЄДРПОУ:** 45030873**Місцезнаходження:** пр-т Маяковського, буд. 26, Запоріжжя, Запорізький р-н., 69035, Україна**Форма власності:** Державна**Сфера управління:****Ідентифікатор ROR:****Власне Прізвище Ім'я По-батькові:**

1. Драпак Ірина Володимирівна
2. Iryna V. Drapak

Кваліфікація: д. фармац. н., професор, 15.00.02**Ідентифікатор ORCID ID:** 0000-0002-6830-2908**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:

Рецензенти

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Фізор Наталія Селіверстівна

2. Nataliya Fizor

Кваліфікація: к. фармацев. н., доцент, 15.00.02

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0003-2204-9879

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: Одеський національний медичний університет

Код за ЄДРПОУ: 02010801

Місцезнаходження: Валіховський провулок, буд. 2, Одеса, 65082, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство охорони здоров'я України

Ідентифікатор ROR:

VIII. Заключні відомості

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові
голови ради**

Унгурян Ліана Михайлівна

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові
головуючого на засіданні**

Унгурян Ліана Михайлівна

**Відповідальний за підготовку
облікових документів**

Петро Борисович Антоненко

Реєстратор

УкрІНТЕІ

**Керівник відділу УкрІНТЕІ, що є
відповідальним за реєстрацію наукової
діяльності**



Юрченко Тетяна Анатоліївна