Облікова картка дисертації

I. Загальні відомості

Державний обліковий номер: 0418U002231

Особливі позначки: відкрита

Дата реєстрації: 12-03-2018

Статус: Захищена

Реквізити наказу МОН / наказу закладу:

II. Відомості про здобувача

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Дейко Роман Данилович
2. Deiko Roman

Кваліфікація:

Ідентифікатор ORCHID ID: Не застосовується

Вид дисертації: кандидат наук

Аспірантура/Докторантура: так

Освітньо-наукова програма зі спеціальності: Не застосовується

Дата захисту: 16-02-2018

Спеціальність за освітою: фармація

Місце роботи здобувача: Національний фармацевтичний університет

Код за ЄДРПОУ: 02010936

Місцезнаходження: вул. Пушкінська, 53, Харків, Харківський р-н., Харківська обл., 61002, 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 64.605.03

Повне найменування юридичної особи: Національний фармацевтичний університет

Код за ЄДРПОУ: 02010936

Місцезнаходження: вул. Пушкінська, 53, Харків, Харківський р-н., Харківська обл., 61002, 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: Національний фармацевтичний університет

Код за ЄДРПОУ: 02010936

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

Форма власності:

Сфера управління: Міністерство охорони здоров`я України

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

V. Відомості про дисертацію

Мова дисертації:

Коди тематичних рубрик:

Тема дисертації:

1. Експериментальне вивчення церебропротекторних та психотропних властивостей нових циклічних і лінійних олігопептидів

2. The experimental study of the cerebroprotective and psychotropic properties of the new cyclic and linear oligopeptides

Реферат:

1. Дисертація присвячена експериментальному вивченню нейротропних ефектів низки олігопептидів та обґрунтуванню доцільності їх використання у терапії гострих порушень мозкового кровообігу, хвороби Альцгеймера та депресії. За результатами скринінгу на моделях необоротної білатеральної каротидної оклюзії, нормобаричної гіпоксичної гіпксії з гіперкапнією та гострої асфіксії визначено перспективні сполуки: КК-1 (Acetyl-(D-Lys)-Lys-Arg-Arg-Amide) та КК-5 (Acetyl-(D-Lys)-Lys-(D-Arg)-Arg-Amide), дипептиди DKP-9 (cyclo(Pro-Ala)) KRP(c) і (cyclo(Tyr-Arg). При поглибленому вивченні встановлено здатність редукувати неврологічний та когнітивний дефіцит у щурів з церебральною ішемією, відновлювати їх рухову активність. Для окремих пептидів встановлено ноотропні, седативні, анксіолітичні, антидепресантні, актопротекторні та алкопротекторні властивості, здатність модулювати центральну холін-, ГАМК-, пурин- та моноамінергічні нейротрансміттерні системи. Лідери дослідження – пептиди КК-1 та КК-5. Вони відновлюють церебральний

та системний кровообіг у щурів із ішемією-реперфузією головного мозку, зменшують його набряк, нормалізують цитоархітектоніку кори великих півкуль та мозочку. КК-1 запобігає нейродеструкції та нейроапоптозу при гострому порушенні мозкового кровообігу у щурів, знижуючи рівні білка S-100 та нейрон-специфічної енолази у крові, а також кількості фрагментованої ДНК у нейронах кори великих півкуль. Захисний ефект пептидів-лідерів КК-1 та КК-5 при ГПМК супроводжується виразними цитокін-опосередкованими протизапальними та нейротрофічними властивостями. Доведено ефективність пептиду КК-1 для лікування хвороби Альцгеймера у щурів: він редукує неврологічний дефіцит, покращує когнітивні властивості, сприяє накопиченню ацетилхоліну у синаптосомах холінергічних нейронів, захищає нейрони від дегенерації та знижує накопичення □-амілоїду у головному мозку. Результати доводять перспективність подальшої розробки нових церебропротекторних та психотропних засобів, зокрема, на основі тетрапептиду КК-1.

2. The dissertation presents searching results of the new effective neuroprotectors in the series of ACTH15-18 amino acid link homologous and cyclic dipeptides, derivates of many endogenic neuroactive compounds. The screening of the oligopeptides by their anti-hypoxic and anti-ischemic properties was carried out using the models of the normobaric hypoxic hypoxia with hypercapnia, the acute asphyxia, caused by trachea clamping, as well as the irreversible bilateral carotid occlusion. The leaders of the investigation among the linear tetrapeptides are compounds acetyl-(D-Lys)-Lys-Arg-Arg-amide (KK-1) and acetyl-(D-Lys)-Lys-(D-Arg)-Arg-amide (KK-5). These peptides increased the mice lifetime in the hermetic chamber, as well as the duration of bioelectric activity of myocardium of rats under the conditions of the acute asphyxia. The number of survived rats with cerebral ischemia, which were treated with peptides KK-1 and KK-5, reached 66.7% and 40% respectively. The leaders of the screening among the cyclic dipeptides are compounds cyclo(Pro-Ala) (DKP-9) and cyclo(Tyr-Arg) (KRP(c)). The most effective doses of peptides are found out: for DKP-9 and KRP(c) they reach 0.1 mg/kg, for KK-1 – 0.02 mg/kg under the conditions of cerebral ischemia and 0.1 mg/kg under the conditions of hypoxia, for KK-5 – 0.02 mg/kg both in cases of cerebral ischemia, and hypoxia. The most effective route of administrations is intranasal installation of the water solutions of peptides. In the model of the irreversible bilateral carotid occlusion peptides KK-1, KK-5, DKP-9 and KRP(c) reduce neurological deficit. On the 3rd day, they decrease rats' McGraw Stroke Index in 5.1, 8.1, 4.7 and 4.9 times respectively (p□0.05 against the control group), and on 4th day this mark was decreased in 14.2, 7.1, 7.1 and 9.4 times (p□0.05 against the CG). As well as these peptides decrease perivascular and pericellular brain tissue tumor, ameliorate the disturbed cytoarchitectonic of sensorimotor cortex and cerebellum, normalize the functional status of the neurons. For 7 days the peptide KK-1 restores the volume velocity of blood flow into the internal carotid artery to 91.6% from basic level, systemic arterial pressure – to 100.0%, central venous pressure – to 97.9% and the SaO2 – to 99.4%, preventing the no-reflow syndrome appearance. Tetrapeptide-leader KK-1 demonstrates the protective effect in the model of the scopolamine-induced Alzheimer's disease in the rats. Anti-amnestic activity of the KK-1 reaches 56.5% on the 1st day, and 81.5% – on the 10th day. Peptide KK-1 decreases caused by neurodestruction acetylcholinesterase overexpression into synaptosomes of the brain cholinergic neurons, as well as GABA, serotonin, glutamate, and aspartate overexpression. The acetylcholine content is increased on the background of KK-1 by 30.0%. This peptide increases the ATP content and glucose utilization into the brain, normalizing the energetic metabolism. Respectively to all these indices, the efficiency of peptide KK-1 exceeds the efficiency of the reference-drug donepezil. Under the condition of the open-field test was found out sedative properties of the peptides KK-2, KK-3, and KK-5 The mild anxiolytic effect is inherent to peptide KK-1. It increases the latent time of entry into enclosed arm of elevated plus maze more than in 4 times. The most pronounced anxiolytic-like effect of the peptides KK-1 and KK-10 have been established under the conditions of modeling of anxious behavior in mice using high doses of caffeine (120 mg/kg). The compounds KK-1, KK-2, KK-3, KK-5, and KK-10 reduce helplessness behavior in mice caused by caffeine. On the background of reserpine-induced depression, peptide KK-1 demonstrates anti-depressant properties. The level of the fragmented DNA on the background KK-1 use was decreased by 33.2% (p□0.05 vs the CG). According to these effects, peptide KK-1 exceeds one of the most consumable and well-known neuroprotector – citicoline. Under the conditions of cerebral ischemia, the tetrapeptide KK-1 decreases the content of tumor necrosis factor-alpha into the brain in 1.5

times (p□0.05 vs the CG) and increases – interleukin-4 in 1.47 times (p□0.05 vs the CG). The tetrapeptides KK-1 and KK-5 decrease the reactively heightened level of nerve growth factor in 3.5 and 1.6 times respectively (p□0.05 vs the CG). According to the complex of the mentioned data, it was established that the peptide KK-1 demonstrates the most optimal neuroprotective and psychotropic properties. The peptide KK-1 (the working name is "D-Lysargam") is planned to introduction to industrial-scale production at State Research Institute Highly Pure Biopreparations (Saint-Petersburg, RF).

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)

VII. Відомості про офіційних опонентів та рецензентів

Офіційні опоненти

Рецензенти

VIII. Заключні відомості

Власне Прізвище Ім'я По-батькові голови ради	Зупанець Ігор Альбертович
Власне Прізвище Ім'я По-батькові головуючого на засіданні	Зупанець Ігор Альбертович
Відповідальний за підготовку облікових документів	
Реєстратор	

Керівник відділу УкрІНТЕІ, що є відповідальним за реєстрацію наукової діяльності

Юрченко Т.А.