

# Облікова картка дисертації

## I. Загальні відомості

**Державний обліковий номер:** 0418U003247

**Особливі позначки:** відкрита

**Дата реєстрації:** 11-10-2018

**Статус:** Захищена

**Реквізити наказу МОН / наказу закладу:**



## II. Відомості про здобувача

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові:**

1. Якубовська Вікторія Володимирівна

2. Yakubovsky Viktoriya Volodymyrivna

**Кваліфікація:**

**Ідентифікатор ORCID ID:** Не застосовується

**Вид дисертації:** кандидат наук

**Аспірантура/Докторантура:** так

**Шифр наукової спеціальності:** 14.03.05

**Назва наукової спеціальності:** Фармакологія

**Галузь / галузі знань:** Не застосовується

**Освітньо-наукова програма зі спеціальності:** Не застосовується

**Дата захисту:** 09-10-2018

**Спеціальність за освітою:** стоматологія

**Місце роботи здобувача:** КУ Вінницька центральна районна клінічна лікарня

**Код за ЄДРПОУ:** 01982502

**Місцезнаходження:** Хмельницьке шосе, 92, м. Вінниця, Вінницький р-н., Вінницька обл., 21029, 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 26.550.01

**Повне найменування юридичної особи:** ДУ "Інститут фармакології та токсикології НАМН України"

**Код за ЄДРПОУ:** 02011901

**Місцезнаходження:** вул. Антона Цедика, 14, м. Київ, Київська обл., 03057, 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:** Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

**Код за ЄДРПОУ:** 02010669

**Місцезнаходження:** вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Вінницький р-н., Вінницька обл., 21018, Україна

**Форма власності:**

**Сфера управління:** Міністерство охорони здоров'я України

**Ідентифікатор ROR:** Не застосовується

### **V. Відомості про дисертацію**

**Мова дисертації:**

**Коди тематичних рубрик:** 34.45

**Тема дисертації:**

1. Експериментальне дослідження протизапального та знеболюючого ефектів похідних (3-R-2-оксо-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-6-іл) алкілкарбонових кислот
2. Experimental study of anti-inflammatory and analgesic effects of (3-R-2-oxo-2H-[1,2,4]triazino[2,3-c]hinazolin-6-il) alkylcarbonic acid derivatives

**Реферат:**

1. Дисертаційна робота присвячена актуальній проблемі експериментальної фармакології – пошуку та вивченню речовин з протизапальним та анальгетичним ефектами, перспективних для створення нового НПЗЗ, конкурентоспроможного з диклофенаком. Наявність протизапальної дії у натрій (3-R-2-оксо-2H-[1,2,4] триазино [2,3-с] хіназолін-6-іл) алкілкарбоксилатів (НТХАК) та їх галогеновмісних аналогів прогнозовано за допомогою методу молекулярного докінгу, що в подальшому знайшло підтвердження на моделях карагенінового та зимозанового набряків кінцівки у щурів. Для найбільш ефективних НТХАК і референс-препарату диклофенаку розраховано показник антифлогістичної активності ЕД50, за величиною якого сполука-лідер DSK-38 удвічі переважає препарат-порівняння (ЕД50 становить відповідно 4,0 та 8,0 мг/кг в/оч). Встановлена залежність "структура-дія" у ряду досліджуваних НТХАК. За ступенем знеболюючої

активності на моделях ноцицептивних реакцій, викликаних електричним, термічним або хімічним агентами, DSK-38 прирівнюється, а подекуди і переважає кеторолак та диклофенак і, особливо, анальгін. DSK-38, на відміну від трамадолу, не проявляє антагонізму до налоксону, тому може бути віднесена до ненаркотичних анальгетиків. DSK-38 відноситься до практично нетоксичних речовин, оскільки її ЛД<sub>50</sub> для мишей та щурів становить відповідно 2240,0 та 2820,0 мг/кг в/оч. На моделі ад'ювантного артриту у щурів лікувальна дія DSK-38 (2 мг/кг, в/оч), як і диклофенаку (4 мг/кг, в/оч), проявилась позитивною динамікою клінічних (послаблення запального та ноцицептивного ефектів в ушкодженій кінцівці), гематологічних (ШОЕ, концентрація лейкоцитів) та біохімічних (МДА, СОД, серумукоїд, гамаглутамілпептидаза) показників. При цьому за ефективністю DSK-38 не поступалась, а часом і перевершувала диклофенак, особливо за безпечністю щодо ШКТ. Лікувальна дія DSK-38 (аплікація 4% розчину) мала місце також в умовах експериментального стоматиту у щурів. DSK-38 (4 мг/кг, в/оч), на відміну від диклофенаку (8 мг/кг, в/оч), не пригнічує активність PGH-синтази в СОШ, відновлюючи при цьому активність NOS. У механізмі протизапального ефекту DSK-38, як і кверцетину, переважає антилейкотриєнова дія. Ключові слова: похідні (3-R-2-оксо-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-6-іл) алкілкарбонових кислот, диклофенак, кеторолак, анальгін, протизапальна та анальгетична дії, ад'ювантний артрит, експериментальний стоматит.

2. The dissertation is devoted to the actual issue of experimental pharmacology - research and study of substances with anti-inflammatory and analgesic effects, promising for the creation of a new NSAID competitively with diclofenac. The presence of anti-inflammatory effect in natrium (3-R-2-oxo-2H-[1,2,4]triazino[2,3-c]hinazolin-6-il) alkylcarboxylate (NTHAC) and their halogen-containing analogues are predicted using the molecular docking method which was subsequently confirmed by models of carragenin and zymosanovyedema of the hind limbs of rats. For the most effective NTHAC and the reference-drug diclofenac calculated the index ED<sub>50</sub> antiphlogistic activity, according the size of which the connection leader DSK-38 twice the drug comparison (ED<sub>50</sub> was 4,0 and 8,0mg/kg, i/h respectively). The degree of anti-exudative effect of the NTHAC was due to the presence in the structure [1,2,4]triazino[2,3-c]hinazolin cycle, is determined by the length of the carboxylase fragment at position 6 and substantially depends on the substitute in position 3, as well as the presence of a fluorine in the molecule at position 9. Analgesic activity is also characteristic of the NTHAC and its halogen-containing analogues, which was most pronounced in the DSK-38 compound on models of nociceptive reactions induced in rats by electrical, thermal and chemical factors. Under the influence of the thermal agent, the compound DSK-38 by the size of ED<sub>50</sub> practically equaled with ketolorak (3,8 mg/kg, i/h), exceeding diclofenac (6,6 mg/kg, i/h) and especially analgin (252 mg/kg, i/h). The compound DSK-38 refers to non-narcotic analgesics, because, unlike tramadol, its combination with naloxone does not cause a decrease in the amount of analgesic effect. DSK-38 by the magnitude of acute toxicity of LD<sub>50</sub> for mice and rats (correspondingly, 2240.0 and 2820.0mg/kg, i/h) refers to practically non-toxic substances classified by K.K. Sidorov (1973). The therapeutic effect of DSK-38, as well as diclofenac, was clearly manifested in the model of adjuvant arthritis in rats, as indicated by the positive dynamics of clinical [reduction of the degree of inflammatory (correspondingly, 58 and 53%) and nociceptive effects (correspondingly, 54 and 48%) in the affected joint], hematologic (ESR, number of leukocytes) and biochemical (MDA, SOD, seromucoid, gamma-glutamyl peptidase). In these conditions, the DSK-38 was not inferior to the efficacy, and sometimes exceeded diclofenac safely with respect to the gastrointestinal tract. Caused by DSK-38 and diclofenac, positive changes in the marked rates of adjuvant arthritis in rats correlated with positive dynamics of the morphological picture of joint damage. In this case, the ability to weaken the signs of destructive and degenerative processes in the joint and periarticular tissues, DSK-38 to some extent predominated reference drug. Unlike diclofenac, on the background of DSK-38 there were no signs of histotoxicity in the liver, kidneys and adrenal glands, and ulcerogenicity to the gastrointestinal tract. On the model of experimental toxic stomatitis in rats, course medical effect of DSK-38 (2-minute application with 4% solution) was shown by a decrease of 26,7% (p<0,05) the average weight of the tongue of the animal relative to the control. DSK-38 (4 mg/kg, i/h) unlike diclofenac (8mg/kg, i/h) does not inhibit the activity of PGH - synthase in the mucous membrane of the stomach of hungry rats, while restoring the activity of NO - synthase, which correlates with an increase in the level of stable metabolites of NO in the blood. In the mechanism of anti-inflammatory effect DSK-38, as well as quercetin,

antileukotrien action prevails. Key words: (3-R-2-oxo-2H-[1,2,4]triazino[2,3-c]hinazolin-6-il)alkylcarbonic acid derivatives, diclofenac, ketorolac, analgin, anti-inflammatory and analgesic effects, adjuvant arthritis, experimental stomatitis.

**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 ОПВ:**

**Впровадження результатів дисертації:**

**Зв'язок з науковими темами:**

## **VI. Відомості про наукового керівника/керівників (консультанта)**

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові:**

1. Серединська Наталія Миколаївна

2. Seredinskaya Natalia Nikolaevna

**Кваліфікація:** д. мед. н., 14.03.05

**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. Мамчур Віталій Йосипович

2. Mamchur Vitaly Yosypovych

**Кваліфікація:** д. мед. н., 14.03.05

**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. Ядловський Олег Євгенійович

2. Yadlovsky Oleg Yevgeniyovych

**Кваліфікація:** д. б. н., 14.03.05

**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**

Бухтіарова Тетяна Анатоліївна

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

Бухтіарова Тетяна Анатоліївна

**Відповідальний за підготовку  
облікових документів**

**Реєстратор**

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



Юрченко Т.А.