Облікова картка дисертації

I. Загальні відомості

Державний обліковий номер: 0824U003271

Особливі позначки: відкрита

Дата реєстрації: 25-10-2024

Статус: Запланована

Реквізити наказу МОН / наказу закладу:

II. Відомості про здобувача

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Боцула Ірина Валеріївна
2. Iryna V. Botsula

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: фармація

Дата захисту: 23-10-2024

Спеціальність за освітою: біохімія

Місце роботи здобувача: Тимчасово не працює

Код за ЄДРПОУ: 00000002

Місцезнаходження: 0, Київ, 40000, Україна

Форма власності:

Сфера управління:

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

III. Відомості про організацію, де відбувся захист

Шифр спеціалізованої вченої ради (разової спеціалізованої вченої ради): ДФ 64.605.097

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:

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, буд. 53, Харків, Харківський р-н., 61002, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство охорони здоров`я України

Ідентифікатор ROR:

V. Відомості про дисертацію

Мова дисертації: Українська

Коди тематичних рубрик: 76.31.29.13, 76.31.29.05, 76.31.30

Тема дисертації:

1. Експериментальне дослідження нових похідних 1,2,3-триазоло-1,4-бензодіазепінів як потенційних протитривожних засобів
2. Experimental research of new 1,2,3-triazolo-1,4-benzodiazepine derivatives as potential anxiolytics

Реферат:

1. Дисертаційна робота демонструє результати досліджень фармакологічної активності нових похідних 1,2,3-триазоло-1,4-бензодіазепінів як потенційних протитривожних засобів. За допомогою молекулярного докінгу досліджуваних похідних відносно бенздіазепінового сайту ГАМК рецептора виявлено, що для всіх S-конфігурацій нових сполук притаманний режим зв'язування подібний до класичних бензодіазепінів. Вперше досліджено цитотоксичність, генотоксичність та фоточутливість нових похідних в умовах in vitro та встановлено відсутність їхнього токсичного впливу на проліферацію та метаболічну активність мітохондрій культур клітин та ріст штаму S. typhimurium. Вперше проведено скринінг фармакологічної активності нових похідних 1,2,3-триазоло-1,4-бензодіазепінів та визначено їхні протитривожні та антидепресивні властивості, відсутність вираженого міорелаксуючого впливу та зменшення рівня психоемоційного напруження, а також аналгетичну активність похідних МА-252, МА-253 та МА-254, демонструючи вплив на центральні та периферичні механізми розвитку больової реакції. Вперше сформовано системи доставки ліків на основі

нановолокон, завантажених МА-252, МА-253 та МА-254, за допомогою технології електропрядіння (ЕП) з метою покращення їхньої цільової доставки та фармакодинамічного ефекту. Вперше проведено фармакологічні дослідження на тлі введення нановолокон, завантажених похідними, з залученням гризунів. Встановлено покращення анксіолітичної, антидепресивної, аналгетичної активностей в порівнянні зі скринінговими дослідженнями. Вперше визначено актопротекторну активність систем доставки ліків на основі нановолокон, завантажених похідним МА-253, виявлено потенціювання дії етанолу ними, а також антагонізм до кофеїну та посилення гальмівних аденозинергічних впливів у ЦНС. Встановлено відсутність розвитку толерантності раніше досліджених активностей та прояву токсичного впливу на поведінку, зовнішній вигляд, загальнотрофічні процеси, функції печінки та нирок на тлі похідного МА-253 при тривалому введенні тваринам. Вперше розроблено та оптимізовано склад нових функціоналізованих формул ПЕО-гелю, що поєднують нановолокна, завантажені похідним 1,2,3-триазоло-1,4-бензодіазепіну, та модифікований валіном сухий екстракт кропиви собачої трави, для фармацевтичного напівтвердого екструзійного 3D-друку. Продемонстровано придатність надруковані 3D-зразків для перорального застосування з негайним вивільненням, що може бути використано при створенні персоналізованих лікарських препаратів згідно індивідуальних потреб пацієнта

2. The dissertation demonstrates the results of research of the pharmacological activity of new 1,2,3-triazolo-1,4-benzodiazepine derivatives as potential anti-anxiety agents. With the help of molecular docking of the studied derivatives relative to the benzodiazepine site of the GABA receptor, it was found that for all S-configurations of the new compounds, the inherent binding mode is similar to classical benzodiazepines. For the first time, the cytotoxicity, genotoxicity and photosensitivity of the new derivatives were investigated in vitro and it was established that they do not have a toxic effect on the proliferation and metabolic activity of mitochondria in cell cultures and the growth of the S. typhimurium strain. For the first time, a screening of the pharmacological activity of new 1,2,3-triazolo-1,4-benzodiazepine derivatives was carried out and their anti-anxiety and antidepressant properties, the absence of a pronounced muscle relaxant effect and a reduction in the level of psycho-emotional stress, as well as the analgesic activity of derivatives MA-252, MA-253 and MA-254, demonstrating an effect on the central and peripheral mechanisms of pain response development were determined. For the first time, drug delivery systems based on nanofibers loaded with MA-252, MA-253, and MA-254 were formed using electrospinning technology in order to improve their targeted delivery and pharmacodynamic effect. For the first time, pharmacological studies were conducted against the background of the introduction of nanofibers loaded with derivatives, involving rodents. An improvement in anxiolytic, antidepressant, and analgesic activity was established in comparison with screening studies. For the first time, the actoprotective activity of drug delivery systems based on nanofibers loaded with a MA-253 derivative was determined, potentiation of the effect of ethanol by them, as well as antagonism to caffeine and enhancement of inhibitory adenosinergic effects in the CNS. It was established that there was no development of tolerance to the previously investigated activities and the manifestation of toxic effects on behavior, appearance, general trophic processes, liver and kidney functions against the background of MA-253 derivative during long-term administration to animals. For the first time, the composition of novel functionalized PEO gel formulations combining nanofibers loaded with 1,2,3-triazolo-1,4-benzodiazepine derivative and valine-modified dry extract dry extract of Leonurus cardiaca was developed and optimized for pharmaceutical semi-solid extrusion 3D printing. The suitability of 3D-printed samples for oral use with immediate release has been demonstrated, which can be used in the creation of personalized medicines according to the patient's individual needs

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. Botsula I., Schavikin J., Heinämäki J., Laidmäe I., Mazur M., Raal A., Koshovyi O., Kireyev I., Chebanov V. Application of nanofiber-based drug delivery systems in improving anxiolytic effect of new 1,2,3-triazolo-1,4-benzodiazepine derivatives. European journal of pharmaceutical sciences : official journal of the European Federation for Pharmaceutical Sciences. 2024. Vol. 195. P. 106712. URL: https://doi.org/10.1016/j.ejps.2024.106712.
- 2. Botsula I., Kireyev I., Koshovyi O., Heinämäki J., Ain R., Mazur M., Chebanov V. Semi-solid extrusion 3D printing of functionalized polyethylene oxide gels loaded with 1,2,3-triazolo-1,4-benzodiazepine nanofibers and valine-modified motherwort (Leonurus cardiaca L.) dry extract. ScienceRise: Pharmaceutical Science. 2024. Vol. 1, № 47. P. 40–48. URL: https://doi.org/10.15587/2519-4852.2024.299205.
- 3. Botsula I.V., Kireyev I.V., Koshovyi O.M., Chebanov V.A. The influence of new 1,2,3-triazolo-1,4-benzodiazepine derivatives on the muscle tone of rodents. Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2023. Vol. 16, № 3. P. 217-222. URL: https://doi.org/10.14739/2409-2932.2023.3.287999.
- 4. Боцула І.В., Кіреєв І.В., Кошовий О.М., Мазур М.О., Чебанов В.А. Поведінкові реакції гризунів після введення похідних 1,2,3-триазоло-1,4-бензодіазепінів в тесті «відкритого поля». Фармацевтичний часопис. 2023. № 4. С. 70–77. URL: https://doi.org/10.11603/2312-0967.2023.4.14297.
- 5. Botsula I.V., Kireyev I.V., Mazur M.O., Chebanov V.A. The study of antidepressant properties of new 1,2,3-triazolo-1,4-benzodiazepine derivatives. News of pharmacy. 2024. № 1 (107). P. 136-143. URL: https://doi.org/10.24959/nphj.24.144.

Наукова (науково-технічна) продукція: матеріали

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

Охоронні документи на ОПІВ:

Винаходи, корисні моделі, промислові зразки

1. Боцула І.В., Кіреєв І.В., Чебанов В.А., Мазур М.О., Кошовий О.М. Спосіб одержання N-(трет-бутил)-4-оксо-3,5-дифеніл-5,6-дигідро-4н-бензо[f][1,2,3]триазоло[1,5-a][1,4]діазепін-6-карбоксаміду, що виявляє анксіолітичну активність: Патент України на корисну модель №155538: МПК: A61K 31/5513 (2006.01); A61K 31/4192 (2006.01); A61P 25/22 (2006.01). Заяв. 25.09.2023; Опубл. 06.03.2024, Бюл. №. 10. 2. Боцула І.В., Кіреєв І.В., Чебанов В.А., Мазур М.О., Кошовий О.М. Спосіб одержання N-(трет-бутил)-5-(5-метилізоксазол-3-іл)-4-оксо-5,6-дигідро-4h-бензо[f][1,2,3]триазоло[1,5-a][1,4]діазепін-6-карбоксаміду, що виявляє антидепресивну активність: Патент України на корисну модель №156108: МПК: A61K 31/5513 (2006.01); A61K 31/4192 (2006.01); A61P 25/22 (2006.01). Заяв. 01.12.2023; Опубл. 08.05.2024, Бюл. №. 19

Впровадження результатів дисертації: Впроваджено

Зв'язок з науковими темами: 0114U000956 – фармакологічне вивчення біологічно активних речовин та лікарських засобів

VI. Відомості про наукового керівника/керівників (консультанта)

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Кіреєв Ігор Володимирович

2. Ihor V. Kireiev

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

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0002-5413-9273

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:

VII. Відомості про офіційних опонентів та рецензентів

Офіційні опоненти

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Волощук Налталія Іванівна
2. Nataliya I. Voloshchuk

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

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова

Код за ЄДРПОУ: 02010669

Місцезнаходження: вул. Пирогова, буд. 56, Вінниця, Вінницький р-н., 21018, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство охорони здоров`я України

Ідентифікатор ROR:

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Луценко Руслан Володимирович
2. Ruslan V. Lutzenko

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

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0003-0277-0458

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: Полтавський державний медичний університет

Код за ЄДРПОУ: 43937407

Місцезнаходження: вул. Шевченко, буд. 23, Полтава, Полтавський р-н., 36011, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство охорони здоров'я України

Ідентифікатор ROR:

Рецензенти

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Литкін Дмитро Віталійович
2. Dmytro V. Lytkin

Кваліфікація: к. б. н., доц., 03.00.04

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

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. Деримедвідь Людмила Віталіївна
2. Liudmyla V. Derymedvid

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

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

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:

VIII. Заключні відомості

Власне Прізвище Ім'я По-батькові голови ради Міщенко Оксана Яківна

Власне Прізвище Ім'я По-батькові головуючого на засіданні Міщенко Оксана Яківна

Відповідальний за підготовку облікових документів

Орленко Інна Вікторівна

Реєстратор

УкрІНТЕІ

Керівник відділу УкрІНТЕІ, що є відповідальним за реєстрацію наукової діяльності

Юрченко Тетяна Анатоліївна