Облікова картка дисертації

I. Загальні відомості

Державний обліковий номер: 0521U100870

Особливі позначки: відкрита

Дата реєстрації: 19-04-2021

Статус: Захищена

Реквізити наказу МОН / наказу закладу:

II. Відомості про здобувача

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Крищишин-Дилевич Анна Петрівна
2. Kryshchyshyn-Dylevych Anna Petrivna

Кваліфікація: к.фарм.н., 15.00.02

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Вид дисертації: доктор наук

Аспірантура/Докторантура: так

Шифр наукової спеціальності: 15.00.02

Назва наукової спеціальності: Фармацевтична хімія та фармакогнозія

Галузь / галузі знань: Не застосовується

Освітньо-наукова програма зі спеціальності: Не застосовується

Дата захисту: 09-04-2021

Спеціальність за освітою: фармація

Місце роботи здобувача: Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Код за ЄДРПОУ: 02010793

Місцезнаходження: вул. Пекарська, буд. 69, м. Львів, Львівська обл., 79010, 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 35.600.02

Повне найменування юридичної особи: Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Код за ЄДРПОУ: 02010793

Місцезнаходження: вул. Пекарська, буд. 69, м. Львів, Львівська обл., 79010, 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: Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Код за ЄДРПОУ: 02010793

Місцезнаходження: вул. Пекарська, буд. 69, м. Львів, Львівська обл., 79010, Україна

Форма власності:

Сфера управління: Міністерство охорони здоров`я України

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

V. Відомості про дисертацію

Мова дисертації:

Коди тематичних рубрик: 76.31.30

Тема дисертації:

1. 4-Тіазолідинони та споріднені гетероцикли в дизайні протипаразитарних та протипухлинних агентів як поліфармакологічних лікоподібних молекул.

2. 4-Thiazolidinones and related heterocycles in the design of antiparasitic and antitumor agents as polypharmacological drug-like molecules.

Реферат/анотація:

1. Об’єкт - дизайн структури, методи синтезу, хімічні, фізико-хімічні та біологічні властивості, залежність структура-активність; прогнозування поліфармакологічних властивостей; механізми реалізації біологічних ефектів 5-ен-4-тіазолідинонів, тіопіранотіазолів та споріднених гетероциклічних систем; мета - спрямований дизайн та синтез нових похідних 5-ен-4-тіазолідинонів, тіазолідинон/тіазол-індол/імідазотіадіазольних гібридних молекул, тіазолвмісних поліциклічних сполук та їх біоізостерних кон’югатів як потенційних «лікоподібних молекул» із поліфармакологічним профілем, що включає протипухлинну, протипаразитарну та антимікробну активність; методи - класичного органічного синтезу, синтезу із застосуванням мікрохвильового опромінення; фізико-хімічні методи аналізу структури, in silico і

статистичні методи, фармакологічні дослідження in vitro та in vivo, статистичні; новизна – обгрунтовано прикладне значення поліфармакологічного підходу у розробці лікоподібних молекул як антипроліферативних агентів із подвійною протипаразитарною та/чи протипухлинною активностями. На основі методів статистичної оцінки залежності параметрів протитрипаносомної та протипухлинної активності, встановленої для сполук із подвійною дією, розроблено математичну модель для прогнозування протипухлинної дії тіазолідинонів щодо різних ліній раку на основі їх протитрипаносомної активності. Розроблено методики отримання та структурної функціоналізації похідних 2-тіоксо-4-тіазолідинон-3-карбонових кислот, які проявляють суттєву протитрипаносомну, антилейшманіозну і протипухлинну активність. У рамках гібрид-фармакофорного підходу одержано тіазол/тіазолідон-феніліндол/імідазотіадіазольні гібриди із високою трипаноцидною та антилейшманіозною активністю. Синтезовано нові N-заміщені похідні ізотіохроменотіазолів та 9-арил(гетерил)-азатетрациклотетрадеценонів-6, досліджено їх антитрипаносомну дію. Синтезовано ряди роданін-індолкарбонових кислот та їх похідних і виділено метиловий естер 5-флюоро-3-(4-оксо-2-тіоксотіазолідин-5-іліденметил)-1Н-індол-2-карбонової кислоти із мікромолярним середнім значенням GI50 щодо всієї панелі ракових ліній. Синтезовано ряд нових 5-ариліден-2-(4-гідроксифеніл)амінотіазол-4(5Н)-онів, для яких встановлено селективну протилейкемічну активність. Результати - доведено подвійну протипаразитарну та протипухлинну активності тіазолідинон-піразолінових гібридних молекул. Для ряду тіопіранотіазолів вперше встановлено протитрипаносомну та протилейшманіозну активність. Встановлено інгібування полімеризації тубуліну як один з механізмів реалізації протипухлинного ефектів 5-ариліден-2-амінотіазол-4(5Н)-онів. На основі поглиблених біологічних досліджень обґрунтувано, що метиловий естер 5-флюоро-3-(4-оксо-2-тіоксотіазолідин-5-іліденметил)-1Н-індол-2-карбонової кислоти індукує апоптоз через каспаз 3-, PARP1- та Bax-протеїн-залежні шляхи та спричиняє пошкодження ДНК у клітинах гепатоцелюлярної карциноми HepG2. Ідентифіковані похідні 5-амінометиліден-роданін-3-пропанової кислоти, 2-(5-іліден-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-сукцинімідів та 5-амінометиліден-2-іліден-3-феніл-4-тіазолідинону як високоактивні протигрибкові (Candida albicans) та протимікробні (Staphylococcus aureus) агенти; впроваджено – у науковий процес закладів вищої освіти; галузь - фармація

2. Object - structure design, synthetic methods, chemical, physicochemical and biological properties, structure-activity relationship; prediction of polypharmacological properties; mechanisms of biological effects realization of 5-ene-4-thiazolidinones, thiopyranothiazoles and related heterocyclic systems; aim - directed design and synthesis of new derivatives of 5-ene-4-thiazolidinones, thiazolidinone/thiazole-indole/imidazothiadiazole hybrid molecules, thiazole-containing polycyclic compounds and their bioisostere conjugates as potential "drug-like molecules" with polypharmacological profile including anticancer, antiparasitic and antimicrobial activity; methods - classical organic synthesis, synthesis using microwave irradiation; physico-chemical methods of the structure analysis, in silico and statistical methods, in vitro and in vivo pharmacological studies; novelty – an applied value of the polypharmacological approach in the development of drug-like molecules as antiproliferative agents with dual antiparasitic and/or antitumor activities is substantiated. Based on the methods of statistical evaluation of the dependence of the antitrypanosomal and antitumor activity parameters established for double-acting compounds, a mathematical model was developed to predict the antitumor effect of thiazolidinones on different cancer lines based on their antitrypanosomal activity. Methods for the synthesis and structural functionalization of 2-thioxo-4-thiazolidinone-3-carboxylic acid derivatives, which exhibit significant antitrypanosomal, antileishmanial and antitumor activity had been developed. The thiazole/thiazolidone-phenylindole/imidazothiadiazole hybrids with high trypanocidal and antileishmanial activity were synthesized within the hybrid-pharmacophore approach. New N-substituted derivatives of isothiochromenothiazoles and 9-aryl(heteryl)-azatetracyclotetradecenones-6 were synthesized, their antitrypanosomal activity was studied. Series of rhodanine-indolecarboxylic acids and their derivatives were synthesized and 5-fluoro-3- (4-oxo-2-thioxothiazolidin-5-ylidenemethyl)-1H-indole-2-carboxylic acid methyl ester with micromolar mean of GI50 values against whole cancer lines panel was identified. A number of new 5-arylidene-2-(4-hydroxyphenyl)-aminothiazol-4(5H)-ones had been synthesized, for which selective antileukemic activity was established. Results - double antiparasitic and antitumor activity of thiazolidinone-

pyrazoline hybrid molecules has been proved. For a number of thiopyranothiazoles, antitrypanosomal and antileishmanial activity was established for the first time. Inhibition of tubulin polymerization has been established as one of the mechanisms of antitumor activity of 5-arylidene-2-aminothiazol-4(5H)-ons. Based on the in-depth biological studies, it was substantiated that 5-fluoro-3-(4-oxo-2-thioxothiazolidin-5-ylidenemethyl)-1H-indole-2-carboxylic acid methyl ester induces apoptosis via caspase 3-, PARP1- and Bax- protein-dependent pathways and causes DNA damage in HepG2 hepatocellular carcinoma cells. Derivatives of 5-aminomethylidene-rhodanine-3-propanoic acid, 2-(5-ylidene-4-oxo-2-thioxothiazolidin-3-yl)-succinimides and 5-aminomethylidene-2-ylidene-3-phenyl-4-thiazolidinone had been identified as highly active antifungal (Candida albicans) and antimicrobial (Staphylococcus aureus) agents; introduced - into the scientific process of higher education institutions; branch - pharmacy.

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. Лесик Роман Богданович
2. Lesyk Roman Bogdanovych

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. Лесик Роман Богданович

2. Lesyk Roman Bogdanovych

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

VII. Відомості про офіційних опонентів та рецензентів

Офіційні опоненти

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Походило Назарій Тарасович

2. Pokhodylo Nazariy Tarasovych

Кваліфікація: д. х. н., 02.00.03

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. Георгіянц Вікторія Акопівна

2. Georgiyants Victoria Akopivna

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. 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. Лубенець Віра Ільківна

2. Lubenets Vira Ilkivna

Кваліфікація: д.х.н., 02.00.03

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. Музиченко Володимир Панасович

2. Muzychenko Volodymyr Panasovych

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. Драпак Ірина Володимирівна
2. Drapak Iryna Volodymyrivna

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

VIII. Заключні відомості

Власне Прізвище Ім'я По-батькові голови ради Зіменковский Борис Семенович

Власне Прізвище Ім'я По-батькові головуючого на засіданні Зіменковский Борис Семенович

Відповідальний за підготовку облікових документів

Реєстратор

Керівник відділу УкрІНТЕІ, що є відповідальним за реєстрацію наукової діяльності



Юрченко Т.А.