Облікова картка дисертації

I. Загальні відомості

Державний обліковий номер: 0825U003319

Особливі позначки: відкрита

Дата реєстрації: 06-08-2025

Статус: Запланована

Реквізити наказу МОН / наказу закладу:

II. Відомості про здобувача

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Гаврищук Любомир Михайлович
2. Liubomyr M. Havryshchuk

Кваліфікація:

Ідентифікатор ORCHID ID: 0000-0002-2261-5474

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: 05-08-2025

Спеціальність за освітою: Фармація

Місце роботи здобувача: Івано-Франківський національний медичний університет

Код за ЄДРПОУ: 02010758

Місцезнаходження: вул. Галицька, буд. 2, Івано-Франківськ, 76018, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство охорони здоров`я України

Ідентифікатор ROR:

Сектор науки: Університетський

III. Відомості про організацію, де відбувся захист

Шифр спеціалізованої вченої ради (разової спеціалізованої вченої ради): PhD 20601094

Повне найменування юридичної особи: Івано-Франківський національний медичний університет

Код за ЄДРПОУ: 02010758

Місцезнаходження: вул. Галицька, буд. 2, Івано-Франківськ, 76018, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство охорони здоров`я України

Ідентифікатор ROR:

Сектор науки: Університетський

IV. Відомості про підприємство, установу, організацію, в якій було виконано дисертацію

Повне найменування юридичної особи: Івано-Франківський національний медичний університет

Код за ЄДРПОУ: 02010758

Місцезнаходження: вул. Галицька, буд. 2, Івано-Франківськ, 76018, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство охорони здоров`я України

Ідентифікатор ROR:

Сектор науки: Університетський

V. Відомості про дисертацію

Мова дисертації: Українська

Коди тематичних рубрик: 76, 76.31

Тема дисертації:

1. Синтез та біологічна активність деяких нітрогенвмісних гетероциклів з дихлороацетатним фрагментом у молекулах.

2. Synthesis and biological activity of some nitrogen-containing heterocycles with a dichloroacetate fragment in molecules.

Реферат:

1. Дисертація присвячена створенню нових нітрогеновмісних гетероциклічних сполук з моно- та дихлороацетатними фрагментами як потенційних протипухлинних агентів. Дослідження виконано у 2021–2025 роках на базі кафедр хімії, фармацевтичного аналізу та післядипломної освіти Івано-Франківського національного медичного університету; кафедр фармацевтичної, органічної та біоорганічної хімії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького; Інституту біології клітини НАН України. Маркетингове дослідження лікарських засобів темозоломіду (L01AX03) та дакарбазину (L01AX04) групи L01AX «Інші алкілуючі агенти» в Україні виявило 100% імпортозалежність. Зареєстровано

лише 5 торгових найменувань темозоломіду і 2 — дакарбазину, з яких реально представлені 3 (27,59%): Темомедак, Темодал (капсули), Дакарбазин Медак (порошок для ін'єкцій). Препарати частково доступні через Програму медичних гарантій і централізовані закупівлі, що підкреслює потребу в розробці вітчизняних аналогів із протипухлинною активністю. Аналіз літератури засвідчив, що натрій дихлороацетат (НДХА) вивчається понад 45 років як активатор піруватдегідрогеназного комплексу з цитопротекторними властивостями. Його ефекти досліджуються при онкологічних, метаболічних і серцево-судинних захворюваннях, у тому числі в комбінації з іншими методами терапії. У роботі розроблено методи синтезу серій 2-хлоро- та 2,2-дихлороацетамідів шляхом ацилювання похідних етиламінів, амінобензойних кислот, тіазолів і дигідропіразолів із використанням метилдихлороацетату, хлороацетилхлориду та дихлороацетилхлориду. Структури підтверджено за допомогою елементного аналізу, спектрів ЯМР (^{1}H, ^{13}C) і рідинної хромато-мас-спектрометрії. Застосовано міждисциплінарний підхід, що включає спрямований органічний синтез, фармацевтичний аналіз, in silico прогнозування (молекулярне моделювання, докінг, ADMET), квантово-хімічні розрахунки (DFT B3LYP/6-311G++(d,p)), SAR-аналіз і скринінг цитотоксичності in vitro (МТТ-тест). Теоретично обґрунтовано та експериментально підтверджено зв'язок «структура – активність». Встановлено, що 2-хлороацетаміди тіазолу, фенілтіазолу та бензотіазолу мають найвищу цитотоксичність щодо ліній Jurkat, MDA-MB-231, Ba/F3CALRins5, Ba/F3CALRdel52. Дихлороацетаміди виявили нижчу активність, що пояснюється геометрією перехідного стану та гідролітичною нестійкістю утворених кон'югатів. Молекулярне моделювання показало, що кон'югати «глутатіон – хлороацетамід» мають підвищену спорідненість до глутатіон-S-трансферази порівняно з референтним кон'югатом «глутатіон – етакринова кислота», що свідчить про можливий механізм протипухлинної дії. Виявлено статистично значущий кореляційний зв'язок між результатами in silico та in vitro оцінки. Ідентифіковано «сполуки-хіти» серед похідних тіазолу та дигідропіразолу, рекомендовані для подальшого вивчення як потенційні активні фармацевтичні інгредієнти з протираковою дією та низьким токсикометричним ризиком.
Ключові слова: хлороацетаміди, дихлороацетаміди, тіазоли, дигідропіразоли, скринінг цитотоксичності, протипухлинна активність, молекулярний докінг, інгібування глутатіон-S-трансферази, SAR-аналіз, квантово-хімічні DFT-розрахунки, ADMET-прогнозування, темозоломід, дакарбазин, фармацевтичний ринок України, L01AX.

2. The dissertation is devoted to the development of novel nitrogen-containing heterocyclic compounds bearing mono- and dichloroacetate fragments as potential antitumor agents. The research was conducted between 2021 and 2025 at the Departments of Chemistry, Pharmaceutical Analysis, and Postgraduate Education of Ivano-Frankivsk National Medical University; Departments of Pharmaceutical, Organic, and Bioorganic Chemistry of Danylo Halytsky Lviv National Medical University; and the Institute of Cell Biology of the NAS of Ukraine. A marketing study of temozolomide (L01AX03) and dacarbazine (L01AX04) drugs in the L01AX group ("Other alkylating agents") revealed 100% import dependence in Ukraine. Only five trade names for temozolomide and two for dacarbazine were registered, with just three being available on the market (27.59%): Temomedac and Temodal (capsules) and Dacarbazine Medac (powder for injection). These drugs are partially accessible via the Medical Guarantees Program and centralized healthcare programs, highlighting the urgent need to develop affordable domestic alternatives. Based on literature analysis, the biological activity of sodium dichloroacetate (DCA) has been investigated for over 45 years. DCA activates the pyruvate dehydrogenase complex, reducing local and systemic lactate levels, which classifies it as a metabolic cytoprotectant. Its anticancer properties, both alone and in combination with other therapies, have been studied for multiple diseases, including cancer, cardiovascular and metabolic disorders. Within this work, synthetic strategies for a series of 2-chloro- and 2,2-dichloroacetamides were developed through acylation reactions of ethylamine derivatives, aminobenzoic acids, thiazole-based amines, and dihydropyrazoles using methyl dichloroacetate, chloroacetyl chloride, and dichloroacetyl chloride. Structures were confirmed by elemental analysis, NMR (^{1}H, ^{13}C), and liquid chromatography–mass spectrometry. A comprehensive interdisciplinary methodology was applied, combining rational drug design, directed synthesis, structure confirmation, quantum chemical DFT calculations (B3LYP/6-311G++(d,p)), *in silico* ADMET prediction, molecular modeling and docking, SAR analysis, and *in vitro* cytotoxicity screening via MTT assay.

Structure–activity relationships (SAR) were theoretically justified and experimentally validated. A correlation was identified between electronic structure and cytotoxicity, with 2-chloroacetamides of thiazole, phenylthiazole, and benzothiazole showing the highest cytotoxic effects on Jurkat, MDA-MB-231, Ba/F3CALRins5, and Ba/F3CALRdel52 cell lines. Dichloroacetamides demonstrated lower activity, potentially due to unfavorable transition-state geometries and susceptibility of their conjugates to hydrolysis. Molecular docking showed that glutathione conjugates of the synthesized chloroacetamides exhibited improved binding affinity to glutathione S-transferase compared to the native glutathione–ethacrynic acid complex, indicating a probable mechanism of antitumor activity. A significant correlation was found between *in silico* predictions and *in vitro* experimental data. Several “hit compounds” from thiazole and dihydropyrazole series were identified for further development as potential active pharmaceutical ingredients in oncology. Their structure enables optimization to improve selectivity and reduce toxicity risks. Keywords: synthesis of chloroacetamides and dichloroacetamides, thiazoles, dihydropyrazoles, cytotoxicity screening, anticancer activity, molecular docking, glutathione S-transferase inhibition, SAR analysis, DFT calculations, ADMET prediction, temozolomide, dacarbazine, pharmaceutical market of Ukraine, L01AX.

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: Новий напрямок у науці і техніці

Публікації:

- 1. Федяк ІО, Гаврищук ЛМ. Дослідження фізичної та соціально-економічної доступності протипухлинних лікарських засобів групи L01AX «Інші алкілуючі агенти» в Україні. Фармацевтичний часопис. 2025; (1)73:74–86. https://doi.org/10.11603/2312-0967.2025.1.15278 https://ojs.tdmu.edu.ua/index.php/pharm-chas/article/view/15278/14063
- 2. Havryshchuk L, Horishny V, Ivasechko I, Kozak Y, Melnyk D, Khylyuk D, et al. Synthesis, anticancer properties evaluation and in silico studies of 2-chloro- and 2,2-dichloroacetamides bearing thiazole scaffolds. Sci Pharm Sci. 2025;(1 (53)):71–82. https://doi.org/10.15587/2519-4852.2025.323594 https://journals.uran.ua/sr_pharm/article/view/323594/314157
- 3. Havryshchuk LM, Melnyk DO, Khylyuk DV, Horishny VY, Lesyk RB. Docking and quantum chemical insights into the anticancer mechanisms of monochloroacetic and dichloroacetic acids derivatives. Pharmaceutical Review. 2024; (4):7–17. https://doi.org/10.11603/2312-0967.2024.4.15007 https://ojs.tdmu.edu.ua/index.php/pharm-chas/article/view/15007/13908
- 4. Havryshchuk L, Horishny V, Rushchak N, Lesyk R. Dichloroacetic acid derivatives as potential anti-tumor and anti-inflammatory agents. Sci Pharm Sci. 2024; 1(47):60–78. https://doi.org/10.15587/2519-4852.2024.299229 https://journals.uran.ua/sr_pharm/article/view/299229/291812
- 5. Havryshchuk LM, Horishny VY, Lesyk RB. Synthesis of dichloroacetamides and study of their anti-tumor activity. Farm Zh. 2022; 77(4):42–9. https://doi.org/10.32352/0367-3057.4.22.05 https://pharmj.org.ua/index.php/journal/article/view/1306/1224

Наукова (науково-технічна) продукція:

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

Охоронні документи на ОПІВ:

Впровадження результатів дисертації: Впроваджено

Зв'язок з науковими темами: 0124U002103

VI. Відомості про наукового керівника/керівників (консультанта)

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Федяк Ірина Орестівна
2. Iryna O. Fedyak

Кваліфікація: к.фарм.н., доц., 15.00.01

Ідентифікатор ORCHID ID: 0000-0002-9578-3719

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: Івано-Франківський національний медичний університет

Код за ЄДРПОУ: 02010758

Місцезнаходження: вул. Галицька, буд. 2, Івано-Франківськ, 76018, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство охорони здоров`я України

Ідентифікатор ROR:

Сектор науки: Університетський

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Лесик Роман Богданович
2. Roman B. Lesyk

Кваліфікація: д. фармац. н., професор, 15.00.02

Ідентифікатор ORCHID ID: 0000-0002-3322-0080

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:

Сектор науки: Університетський

VII. Відомості про офіційних опонентів та рецензентів

Офіційні опоненти

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Коваленко Сергій Іванович

2. Сергій І. Коваленко

Кваліфікація: д.фарм.н., професор, 15.00.02

Ідентифікатор ORCHID ID: 0000-0001-8017-9108

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: Дніпровський національний університет імені Олеся Гончара

Код за ЄДРПОУ: 02066747

Місцезнаходження: проспект Науки, буд. 72, Дніпро, Дніпровський р-н., 49045, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство освіти і науки України

Ідентифікатор ROR:

Сектор науки: Університетський

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Северіна Ганна Іванівна

2. Hanna I. Severina

Кваліфікація: д. фармац. н., професор, 15.00.02

Ідентифікатор ORCHID ID: 0000-0003-2894-9384

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:

Сектор науки: Університетський

Рецензенти

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Грицик Любов Миколаївна

2. Lubov M. Grytsyk

Кваліфікація: к.фарм.н., доц., 15.00.02

Ідентифікатор ORCHID ID: 0000-0003-0338-1462

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: Івано-Франківський національний медичний університет

Код за ЄДРПОУ: 02010758

Місцезнаходження: вул. Галицька, буд. 2, Івано-Франківськ, 76018, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство охорони здоров`я України

Ідентифікатор ROR:

Сектор науки: Університетський

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Самборський Олег Степанович
2. Oleg S. Sambors'kyj

Кваліфікація: к. фармац. н., доцент, 15.00.01

Ідентифікатор ORCHID ID: 0000-0002-8913-0965

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: Івано-Франківський національний медичний університет

Код за ЄДРПОУ: 02010758

Місцезнаходження: вул. Галицька, буд. 2, Івано-Франківськ, 76018, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство охорони здоров`я України

Ідентифікатор ROR:

Сектор науки: Університетський

VIII. Заключні відомості

Власне Прізвище Ім'я По-батькові голови ради	Стецьків Андрій Остапович
Власне Прізвище Ім'я По-батькові головуючого на засіданні	Стецьків Андрій Остапович
Відповідальний за підготовку облікових документів	Кулинич Галія Богданівна
Реєстратор	УкрІНТЕІ

Керівник відділу УкрІНТЕІ, що є відповідальним за реєстрацію наукової діяльності

Юрченко Тетяна Анатоліївна