Облікова картка дисертації

I. Загальні відомості

Державний обліковий номер: 0418U001450

Особливі позначки: відкрита

Дата реєстрації: 13-04-2018

Статус: Захищена

Реквізити наказу МОН / наказу закладу:

II. Відомості про здобувача

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Севрюков Олександр Вікторович

2. Sevryukov Oleksandr

Кваліфікація:

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Вид дисертації: кандидат наук

Аспірантура/Докторантура: ні

Шифр наукової спеціальності: 14.03.05

Назва наукової спеціальності: Фармакологія

Галузь / галузі знань: Не застосовується

Освітньо-наукова програма зі спеціальності: Не застосовується

Дата захисту: 23-03-2018

Спеціальність за освітою: фармація

Місце роботи здобувача: ТОВ «ДАНУНЦ»

Код за ЄДРПОУ: 38277749

Місцезнаходження: В'ЇЗД БИЛОСТОЦЬКИЙ, ДОМ 3, м. Харків, Харківський р-н., Харківська обл., 61038, Україна

Форма власності:

Сфера управління:

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, м. 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, м. 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: 76.31

Тема дисертації:

1. Пошук нових антигіпоксантів серед похідних 5,7–дигідро – 1Н–піроло[2,3-d]піримідину та вивчення їх фармакодинаміки

2. Search of new antihypoxants among derivatives of 5,7-dihydro-1H-pyrrolo-[2,3-d]pyrimidine and study of their pharmacodynamics

Реферат/анотація:

1. У роботі вперше досліджено 15 нових сполук п похідних 5,7-дигідро- 1Н-піроло[2,3-d]піримідину, які були синтезовані на кафедрі органічної хімії Націо-нального фармацевтичного університету канд. фарм. н., доцентом К. М. Ситник під керівництвом проф. В. П.Черних. Установлено, що всі сполуки належать до V класу токсичності (практично не-токсичні) згідно з класифікацією К. К. Сидорова (1973), антигіпоксичну активність у 15 сполук, антиоксидантну й антиексудативну – в 6 сполук. Виявлена залежність «структура–активність–токсичність» у ряду досліджуваних похідних: їхня антигіпо-ксична й антиоксидантна активність зумовлена базовою структурою. Відсутність дифенільного радикала в положенні 5,5 піролопіримідинового циклу приводить до підвищення цих видів активності та зниження токсичності. Вираженість антиексуда-тивної активності при подовженні аліфатичного ланцюга в першому положенні де-запуринової системи від трьох до п’яти атомів карбону підвищується. На моделі гемічної гіпоксії встановлена

ED50 сполуки-лідера 1-фенетил-5,7- дигідро-1Н-піроло[2,3-d]піримідин-2,4,6-тріону (КМS-211, дезапуру) при в/ш вве-денні – 10 мг/кг та відсутність її токсичного впливу в хронічному досліді. Підтвер-джено її антигіпоксичну активність на моделях гострої гістотоксичної, нормобарич-ної гіперкапнічної та гіпобаричної гіпоксії, за вираженістю якої вона не поступалася мексидолу. Доведено гальмівний ефект дезапуру на утворення продуктів ПОЛ у міокарді та ефективність на моделі набряку легень. In vitro встановлена здатність де-запуру перехоплювати кисневі радикали. Отримані результати обґрунтовують пер-спективність практичного застосування дезапуру як ефективного і безпечного анти-гіпоксанта з антиоксидантними й антиексудативними властивостями.

2. The thesis of Sevryukov O. V. has given the theoretical generalization and the new solution of the actual scientific problem of pharmacology, aimed at increasing the effec-tiveness of pharmacocorrection of hypoxic states by using the compound of 1-phenethyl-5,7-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-2,4,6-trion) (dezapur) as an antihypoxant with antioxidant and antiexudative properties and a favourable safety profile. For the first time, the paper studies 15 new compounds - derivatives of 5,7-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine, synthesized at the Department of Organic Chemistry of the National pharmaceutical university by Associate Professor K. M. Sytnyk. In the model of hemic hypoxia, in all 15 compounds tested, antihypoxic activity has been established. The antihypoxic activity of eight compounds KMS-162; -163; -172; -178; -179; -211; -214; -217 in a dose of 1/10 LD50 amounted to 89; 100; 103; 83; 94; 131; 94; 71% correspondingly, and was significantly higher than that of a mexidol (100 mg/kg). Six compounds of KMS-162; -176; -191; -211; -214; -217 have been detected in the model of acute tetrachlormethane hepatitis, as evidenced by a decrease of the TBA-active prod-ucts and increased level of reduced glutathione. In the carrageenan edema model, six com-pounds of KMS-178; -179; -217; -214; -191; -211 have shown antiexudative activity. The antiexudative activity of compounds KMS-191 and KMS-211 in a dose 10 mg/kg was no worse than the one of comparative drug voltaren in the dose 8 mg/kg. The analysis of the "structure-activity" dependence has shown that the antihypoxic and antioxidant activity of the investigated compounds is due to the basic structure of 5,7-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine. The absence of the biphenyl radical in the 5.5 position of the pyrrolo-pyrimidine cycle causes increase in these types of activity. The an-ti-exudative activity does not depend on the presence of the two phenolic radicals in the 5 position of the pyrrolo-pyrimidine system, and in the subgroup of compounds at these rad-icals has a certain pattern: it increases at extension of the aliphatic chain in the first posi-tion of the dezapurine system from three to five carbon atoms. For further study based on the results of screening studies, compound KMS-211-1-phenethyl-5,7-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-2,4,6-trion (the conventional name "Desapur") has been chosen. In the model of hemic hypoxia, a median effective dose of dezapur has been determined at an intragastric administration of 10 mg/kg. It has been es-tablished that LD50 of dezapur at intragastric administration to mice and rats is over 5000 mg/kg. The LD50for intragastric administration to rats is 4250 mg/kg, to mice - 2916 mg/ kg. According to the classification of K. K. Sidorov, dezapur can be attributed to the V class toxicity - almost non-toxic substances. The chronic experiment has shown no toxic effect of dezapur on trophic processes, functional state of the CNS, cardiovascular system, liver, kidney, the cellular composition of blood, the state of the mucous membrane of the stomach when administered at ED50 10 mg/kg and at doses of 25 mg/kg and 100 mg/kg during one and three months, as well as the ability of dezapur, in doses exceeding the con-ditional therapeutic in 2.5 and 10 times, to intensify the detoxifying liver function, what is shown in reduction of hexenal sleep in 1.5 times respectively in one and in three months of administration. The deep study of antihypoxic activity of dezapur on models of hypoxia of different genesis has shown that dezapur in ED50 10 mg/kg at intragastric administration has shown a pronounced antihypoxic activity at the level of 104; 134 and 206% respectively, in the model of acute histotoxic, normobaric hypercapnic and acute hypobaric hypoxia, which has shown itself not less pronounced than the comparative drug mexidol. In the model of emotional and painful stress accompanied by increased Lipid peroxidation and decreased antioxidant defense activity, the expressed inhibitory effect of dezapur on lipid peroxida-tion products has been established, as evidenced by a significant decrease in the myocar-dium and in serum of TBA-reactants; diene conjugates (DC); triene conjugates and Schiff's bases (SB); and stimulating effect on the activity of antioxidant enzyme SOD in myocardium and in erythrocytes. In vitro, antiradical properties of dezapur and its ability to intercept oxygen radi-

cals have been established; the presence of antioxidant properties is one of the mecha-nisms of its pharmacological activity: antihypoxic, antiexudative, and efficacy in the pulmonary edema model, which combines several pathogenetic units: exudation, hy-poxia, and enhancement of LPO.

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. Волковой Валерій Аркадійович
2. Volkovoy Valeriy

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. Дев'яткіна Тетяна Олексіївна
2. Devyatkina Tetiana

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. Гордієнко Анатолій Дмитрович
2. Hordiyenko Anatoliy

Кваліфікація: д. фармац. 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 Зупанець Ігор Альбертович.

Власне Прізвище Ім'я По-батькові головуючого на засіданні Цубанова Наталя Анатоліївна

Відповідальний за підготовку облікових документів

Реєстратор

Керівник відділу УкрІНТЕІ, що є відповідальним за реєстрацію наукової діяльності



Юрченко Т.А.