



7186854352600076

РЕЦЕНЗІЯ

офіційного рецензента завідувача кафедри біологічної хімії
Запорізького державного медико-фармацевтичного університету,

д. фарм. н., професора Іванченка Д. Г.

на дисертаційну роботу Хільковець А.В. «Цілеспрямований синтез сполук з гіполіпідемічною активністю в ряді похідних 5-(тіофен-3-ілметил)-4-*R*-1,2,4-триазол-3-тіолу», представлені на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань «Охорона здоров'я» за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація»

Актуальність теми дисертаційної роботи

Ключовим завданням органічної та медичної хімії є не тільки цільовий синтез окремих молекул, але також і розробка бібліотек структурно-складних органічних сполук для заповнення та систематичного дослідження хімічного простору в рамках концепцій хімії щодо молекулярної різноманітності і біологічно-орієнтованого синтезу. Зазначений процес реалізується з урахуванням потреби з вдосконалення та пошуку нових активних інгредієнтів для біологічних досліджень і нових складових функціональних матеріалів.

У зв'язку з цим висока реакційна здатність та широкі можливості хімічної модифікації 1,2,4-триазолового фрагменту обумовлює постійний інтерес вчених до цього класу сполук. Відомим є той факт, що похідні 1,2,4-триазолу виявляють такі біологічні властивості як: діуретична, протигрибкова та протимікробна, протизапальна, імуномодельюча, протипухлинна, анксиолітична, кардіопротекторна.

Так само значні можливості у створенні біологічно активної субстанції має фрагмент тіофену, який є поширеним в структурі антигельмінтних, протизапальних та протимікробних лікарських засобів. Поєднання фрагменту 1,2,4-триазолу з тіофеном та його заміщеними похідними створює перспективний напрямок наукової роботи, яка пов'язана з одержанням оригінальних біологічно активних субстанцій.



Тому напрямок досліджень, обраний дисертантом та пов'язаний з пошуком простих та доступних методів синтезу 1,2,4-триазолів на основі S-заміщених тіофен похідних, дослідженням їх реакційної здатності та виявленням перспективних біологічно активних речовин, є цілком актуальним.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертаційна робота є фрагментом планової наукової роботи кафедри природничих дисциплін для іноземних студентів та токсикологічної хімії Запорізького державного медико-фармацевтичного університету «Синтез та вивчення фізико-хімічних та біологічних властивостей речовин в ряду азагетероциклів. Створення та стандартизація оригінальних та комбінованих лікарських препаратів на основі похідних азагетероциклів. Розробка та валідація нових методик аналізу лікарських засобів» (2023-2028 р.р., № держреєстрації: 0123U103937) та кафедри клінічної фармації, фармакотерапії, фармакогнозії та фармацевтичної хімії Запорізького державного медико-фармацевтичного університету «Фармакологічна дія нових похідних п'яти- та шестичленних азагетероциклів і препаратів природного походження (2022-2027 р.р., № держреєстрації 0121U107522).

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації, їх достовірність і новизна

Наукові положення, висновки і рекомендації, сформульовані в дисертаційній роботі, є достатньо обґрунтованими і достовірними. Це забезпечується використанням сучасних фізико-хімічних методів аналізу синтезованих речовин, математичним підтвердженням достовірності та коректності результатів біологічної активності, отриманих у дисертації, апробацією та впровадженням результатів.

Під час вивчення матеріалів дисертаційної роботи, аналізу наукових публікацій автора не було виявлено ознак порушення академічної доброчесності, а саме академічного плагіату, самоплагіату, а також фальсифікації результатів досліджень. Таким чином дисертаційна робота



7186854352600076

Хільковець А. В. є самостійною оригінальною працею і не містить правопорушень академічної доброчесності.

Новизна дослідження та одержаних результатів

Автором здійснено цілеспрямований синтез нових біологічно активних сполук на основі *S*-похідних 5-тіофен-(3-ілметил)-4R-1,2,4-триазол-3-тіолу, для яких встановлено структуру, фізико-хімічні та біологічні властивості. Проведено первинний фармакологічний скринінг *in silico* та дослідження *in vitro* на трьох моделях ініціювання ВРО антиоксидантної активності. За результатами було обрано сполуку лідер для якої з використанням методів *in vivo* вивчено гостру токсичність та встановлено ряд гіполіпідемічних та плейотропних показників.

Обсяг і структура дисертації.

Дисертаційна робота складається з вступу, огляду літературних джерел, двох розділів, які містять результати експериментальних досліджень, загальних висновків, списку використаних джерел і додатків. У вступі обґрунтовується актуальність теми дослідження, зазначається зв'язок роботи з існуючими науковими програмами, формується мета та завдання дослідження, перераховуються використані методи, окреслюється наукова новизна та практичне значення одержаних результатів, описується особистий внесок автора у дослідження та проведену апробацію, а також наводиться структура роботи.

Результати хімічних досліджень, біологічних моделювань та закономірності, виявлені в ряді «хімічна структура – біологічна активність», були впроваджені в академічний процес медичних та фармацевтичних закладів вищої освіти України: на кафедрах фізикоїдної хімії, фармацевтичної, органічної та біоорганічної хімії, аналітичної хімії та навчально-наукового медико-лабораторного центру з віварієм Запорізького державного медико-фармацевтичного університету та в науковий і навчальний процес кафедри інфекційних хвороб тварин Дніпровського



7186854352600076

державного аграрно-економічного університету і кафедри хірургії та акушерства Полтавського державного аграрного університету.

Зміст дисертації, її завершеність в цілому

Робота написана українською мовою. Структура дисертаційної роботи є стандартною та складається зі вступу, огляду літературних джерел, опису матеріалів і методів дослідження, двох розділів, які містять власні дослідження, загальних висновків та переліку використаних джерел.

Вступна частина дисертаційної роботи була виконана відповідно до всіх вимог, що висуваються до дисертаційних робіт на здобуття ступеня доктора філософії. У даному розділі роботи було належним чином викладено актуальність обраної проблеми, чітко визначені мета та завдання дослідження, а також надано огляд особистого внеску автора у проведенні дослідження. Крім того, була відзначена наукова новизна та практичне значення одержаних результатів дослідження.

Аналіз дисертаційної роботи показав, що *перший розділ*, який стосується огляду літератури, написаний з високим рівнем змістовності та включає достатній обсяг інформації, зокрема, в більшій мірі з закордонних джерел. Автор ретельно проаналізував наукові дослідження, приділивши увагу методикам синтезу, біологічній активності та перспективам створення лікарських засобів на основі гетерил похідних 1,2,4-триазолу, які були опубліковані протягом останніх 5 років. Завдяки проведеному огляду літератури дисертант успішно сформулював мету та завдання дослідження.

У *другому розділі* дисертаційної роботи наведено процес синтезу двох вихідних речовин: 5-(тіофен-3-ілметил)-4Н-1,2,4-триазол-3-тіол та 5-(тіофен-3-ілметил)-4-феніл-1,2,4-триазол-3-тіол. Процес синтезу відбувався поступово, в якості вихідної речовини була використана 3-тіофенацетатна кислота, хімічна модифікація якої привела до утворення ряду N-R-2-(2-(тіофен-3-іл)ацетил)гідразинкарботіоамідів. Замикання циклу проводили в лужному середовищі з подальшою нейтралізацією етановою кислотою, що привело до утворення вихідних тіолів.



В подальшому описується процес отримання 3-(алкілтіо)-4-R-5-(тіофен-3-ілметил)-4Н-1,2,4-триазолів за допомогою відповідних галогеналканів в середовищі пропан-2-олу з додаванням еквівалентної кількості лугу. Також, в результаті взаємодії подвійного надлишку вихідного тіолу та 1,2-дихлоретану отримано 1,2-біс((4-R-5-(тіофен-3-ілметил)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)етанони.

Синтез кетонів проводили шляхом алкілування вихідних сполук відповідними 2-бром-1-арилетанонами за участі еквівалентної кількості лугу. Було отримано також кислоти в результаті взаємодії вихідних тіолів та 2-хлоретанової кислоти за умови кип'ятіння у метанолі та еквівалентної кількості лугу. В подальшому отримані кислоти були використані для отримання натрієвих та калієвих солей солей.

Синтез ізопропілових естерів 2-((4-R-5-(тіофен-3-ілметил)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)етанових кислот було здійснено алкілуванням вихідних тіолів ізопропіловим естером 2-хлоретанової кислоти у присутності лугу.

Будова та індивідуальність синтезованих речовин була доведена сучасними фізико-хімічними та інструментальними методами аналізу.

В третьому розділі розглядаються результати *in silico*, *in vitro*, *in vivo* досліджень похідних S-похідних 5-тіофен-(3-ілметил)-4R-1,2,4-триазол-3-тіолу. Серед інших аспектів, *in silico* методом були встановлені загальні фармакодинамічні та фармакокінетичні параметри і дескриптори, що дозволило попередньо позитивно охарактеризувати фармакологічний профіль синтезованих сполук. Автором також проведено пошук перспективних антиоксидантів серед синтезованих речовин. В подальшому, для деяких сполук було проведено більш поглиблене вивчення антиоксидантних властивостей з використанням *in vitro* моделювання. Було визначено окислювальну модифікацію білків, проведено оцінку інгібуючої активності за умов неферментативного ініціювання вільно радикального окиснення (ВРО) та визначено антиоксидантну активність за інгібуванням накопичення активних форм кисню. За результатами трьох методів було обрано сполуку



лідер для якої в результаті експериментальних досліджень визначено значення LD_{50} та вивчено гіполідемічну активність.

Висновки дисертаційної роботи відображають цілі та завдання роботи. Практичні рекомендації, які автор пропонує на основі висновків дослідження, мають наукову та практичну новизну.

Повнота викладу основних результатів дисертації в опублікованих працях.

За матеріалами дисертації опубліковано 22 наукові роботи, у тому числі 3 наукові статті у фахових виданнях України та 2 наукові статті в журналах, що входять до наукометричних баз Scopus та Web of Science, 2 у міжнародних виданнях та 15 тез доповідей. В наукових публікаціях за темою дисертації 13 робіт опубліковано із співавторами.

Дисертаційна робота відповідає вимогам, які висуваються до дисертаційних робіт на здобуття ступеню доктора філософії, і включає повний огляд основних положень, наукових інтерпретацій, висновків та практичних рекомендацій. Фактичний матеріал структурований, робота написана науково-літературною мовою.

Завершеність дисертаційної роботи та зауваження щодо її змісту та оформлення.

Дослідження у дисертаційній роботі Хільковець А.В. виконані на сучасному науковому рівні, що свідчить про достатню теоретичну та практичну підготовку дисертанта. Новизна та достовірність теоретичних і практичних результатів не викликає сумнівів. Висновки автора базуються на достовірному фактичному матеріалі, статистично оброблені.

Проте, треба висловити деякі зауваження:

1. У дисертаційній роботі зустрічаються посилається на роботи з медицини та біології 14-24-річної давнини, основні моменти яких відображені в «свіжіших» публікаціях. Також наведено 9 мас-спектрів, але жодної схеми мас-розпаду не наведено. Окрім цього в підрозділі 2.11 дані мас-спектрометрії не описані належним чином.



2. Органом-мішенню для аторвастатину є печінка. Отже, доцільним є вивчення впливу сполуки-лідера на печінку.

3. Відповідно до методики визначення відкриття мітохондріальних пор використовується сафронін-О та визначається спектрофотометрично за різницею світлопоглинання при 515 нм і 525 нм.

4. У висновках відсутні закономірності в ряді «будова – дія», що не розкриває досягнення поставлених цілей.

Однак вказані зауваження не є суттєвими та не знижують позитивного сприйняття і досить високої загальної оцінки дисертаційної роботи.

Крім того, хотілося б з'ясувати деякі питання, що мають дискусійний характер:

1. Автор не обґрунтував вибір NMDA рецептору, як основного учасника ініціації оксидативно-нітрозного стресу. Загальновідомим є той факт, що стимуляція NMDA рецепторів веде до збільшення концентрації Ca^{2+} , що опосередковано веде до гіперпродукції АФК. Тим більше, що в дослідженнях, описаних за посиланням, використовувались GluN2 субодиниці, а не GluN1, які відповідають за аналгезію.

2. Чому не проводились *in silico* дослідження за участі ГОМК-редуктази – головна мішень аторвастатину?

3. Навіщо проводились розрахунки відношень ЗХС / ХС ЛПВЩ та ХС ЛПВЩ/ ХС ЛПНЩ, якщо наводиться ХІА?

4. З огляду на те, що сполука-лідер виявляє достатньо потужний антиоксидантний ефект не зрозуміло навіщо досліджувався процес відкриття гігантських мітохондріальних пор.

Висновок. на підставі вищенаведеного вважаю, що дисертаційна робота Хільковець Анастасії Валеріївни «Цілеспрямований синтез сполук з гіполіпідемічною активністю в ряді похідних 5-(тіофен-3-ілметил)-4-R-1,2,4-триазол-3-тіолу» відповідає вимогам «Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії»,



7186854352600076

затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. № 44 {із змінами} та вимогам оформлення дисертацій, затвердженим наказом Міністерства освіти і науки України від 12 січня 2017 р. № 40, а її автор Хільковець Анастасія Валеріївна заслуговує на присудження ступеня доктора філософії у галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація.

Рецензент:

Завідувач кафедри біологічної хімії ЗДМФУ,

д. фарм. н. професор



Електронний підпис _____
ПІДТВЕРДЖУЮ
Відділу кадрів Запорізького державного
медико-фармацевтичного університету
04 2024 р. Підпис _____

Дмитро ІВАНЧЕНКО

На електронний документ накладено: 1 (Один) підписи чи печатки:
На момент друку копії, підписи чи печатки перевірено:
Програмний комплекс: eSign v. 2.3.0;
Засіб кваліфікованого електронного підпису чи печатки: ПТ Користувач ЦСК-1
Експертний висновок: №04/05/02-1277 від 09.04.2021;
Цілісність даних: не порушена;



7186854352600076



Підпис № 1 (реквізити підписувача та дані сертифіката)
Підписувач: Іванченко Дмитро Григорович 2960818550;
Належність до Юридічної особи: ;
Код юридичної особи в ЄДР: 2960818550;
Серійний номер кваліфікованого сертифіката: 382367105294AF9704000000E2A61B00FE9D3102;
Видавець кваліфікованого сертифіката: "Дія". Кваліфікований надавач електронних довірчих послуг;
Тип носія особистого ключа: Захищений;
Тип підпису: Кваліфікований;
Сертифікат: Кваліфікований;
Час та дата підпису (позначка часу для підпису): 13:12 04.04.2024;
Чинний на момент підпису. Підтверджено позначкою часу для підпису від АЦСК (кваліфікованого надавача електронних довірчих послуг)
Час та дата підпису (позначка часу для даних): 13:12 04.04.2024;
Чинний на момент підпису. Підтверджено позначкою часу для даних від АЦСК (кваліфікованого надавача електронних довірчих послуг)