

ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА

доктора фармацевтичних наук, завідувача кафедри загальної, біоорганічної, фізикоїдної хімії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, професора Драпак Ірини Володимирівни на дисертацію Хільковець Анастасії Валеріївни на тему: «Цілеспрямований синтез сполук з гіполіпідемічною активністю в ряді похідних 5-(тіофен-3-ілметил)-4-R-1,2,4-триазол-3-тіолу», подану до захисту в спеціалізовану вчену раду ДФ 17.600.072 при Запорізькому державному медико-фармацевтичному університеті МОЗ України, що створена відповідно до наказу ректора Запорізького державного медико-фармацевтичного університету МОЗ України від 12.03.2024 р. № 104 на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація»

Актуальність обраної теми дисертації та її зв'язок з державними чи галузевими програмами, пріоритетними напрямками розвитку науки і техніки

Більшість сучасних досліджень у галузі органічної та фармацевтичної хімії спрямовані на пошук нових перспективних біологічно активних сполук. Вчені з численних розвинутих країн досліджують синтез нових заміщених 1,2,4-триазолів, які можуть мати широкий спектр фармакологічних властивостей. Встановлено, що похідні 1,2,4-триазолу можуть мати діуретичну, протигрибкову, протизапальну, імуномодулюючу, протипухлинну, нейропротективну, антиоксидантну, кардіопротективну активність. Дійсно, похідні 1,2,4-триазолу мають широкий спектр корисних властивостей та можуть бути використані в різних галузях, включаючи медицину, сільське господарство та фармацію. Вони можуть бути використані для розробки нових лікарських засобів для лікування різних захворювань, а також для захисту рослин від шкідників та хвороб.

Дослідження в області похідних 1,2,4-триазолу продовжуються, і можливо, що в майбутньому будуть винайдені ще більш ефективні та унікальні застосування цих сполук.

Дисертація Хільковець Анастасії Валеріївни на тему: «Цілеспрямований синтез сполук з гіполіпідемічною активністю в ряді похідних 5-(тіофен-3-ілметил)-4-R-1,2,4-триазол-3-тіолу», присвячена вирішенню одних з ключових проблем у сфері сучасної фармації та медицини, а саме пошуку нових біологічно активних молекул з низькою токсичністю.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами

Дисертаційна робота виконана відповідно до плану НДР Запорізького державного медико-фармацевтичного університету за двома темами: «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 «Фармакологічна дія нових похідних п'яти- та шестичленних азагетероциклів і препаратів природного походження (2022-2027 р.р., № держреєстрації 0121U107522).

У дисертаційній роботі було використано комплексні дослідження: аналіз фізико-хімічних і біологічних (*in silico*, *in vitro* та *in vivo*) властивостей синтезованих сполук та встановлення закономірностей зв'язку "структура-біологічна дія". В результаті зазначених досліджень авторкою було визначено перспективні напрямки хімічних перетворень серед досліджуваних сполук та встановлено сполуку-лідера серед похідних 5-(тіофен-3-ілметил)-4R-1,2,4-триазол-3-тіолу.

В процесі виконання дисертаційної роботи були визначені оптимальні умови та синтезовано близько 50 похідних 5-(тіофен-3-ілметил)-4R-1,2,4-триазол-3-тіолу, систематизовано інформацію про їх фізико-хімічні властивості та біологічну активність.

Авторка вперше провела дослідження S-похідних 4-R-5-(тіофен-3-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-3-тіолів як потенційних антиоксидантних агентів *in silico*.

Вивчено реакції алкілування вихідних тіолів галогеналканами, дигалонегалканам, 2-хлортіофеном, 2-хлоретановою кислотою, хроацетамідом, ізопропіловим естером 2-хлоретанової кислоти, 2-бром-1-арилетанонами, 2-бром-1-феніл-1-оном. Вперше було досліджено відновлення 1-феніл-2-((4-R-5-(тіофен-3-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)етан-1-олів натрій боргідридом та для ізопропілових естерів 2-((4-R-5-(тіофен-3-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)етанових кислот досліджено амоноліз відповідними первинним, вторинними та циклічними амінами.

Авторкою використані сучасні інструментальні методи аналізу (¹H ЯМР-спектроскопія, елементний аналіз, хромато-мас-спектрометрія) для встановлення ряду особливостей будови синтезованих сполук.

На підставі аналізу віртуального та фармакологічного скринінгу було встановлено взаємозв'язки між структурою сполук і їхньою біологічною активністю. Також були встановлені найбільш перспективні напрямки

хімічних перетворень, які в майбутньому можуть бути використані для розробки біологічно активних субстанцій з високим потенціалом терапевтичної дії та безпечністю.

Теоретичне значення результатів дослідження

Результати, які були одержані автором за підсумками досліджень в області хімії та фармакології похідних 1,2,4-триазолу, мають теоретичне значення для сфер органічної, медичної та фармацевтичної хімії.

В роботі опрацьовано ряд методик синтезу органічних речовин, для яких описано ¹H ЯМР- та мас-спектри, що може бути корисним для науковців, які працюють у сфері органічного синтезу. Використано сучасні *in silico* та *in vitro* методи, які дозволяють зменшити використання тварин у експериментах.

Проведені комплексні дослідження дозволили одержати результати, які створюють теоретичне підґрунтя для цілеспрямованого синтезу біологічно активних речовин.

Практичне значення результатів дослідження

В дисертаційній роботі наведено алгоритм створення нових речовин, серед яких *S*-алкілпохідні 3-(метилтіо)-4-феніл-5-(тіофен-3-ілметил)-4Н-1,2,4-триазол, 3-(ізопропілтіо)-4-феніл-5-(тіофен-3-ілметил)-4Н-1,2,4-триазол, 3-(пентилтіо)-5-(тіофен-3-ілметил)-4Н-1,2,4-триазол, 3-(октилтіо)-4-феніл-5-(тіофен-3-ілметил)-4Н-1,2,4-триазол, 3-(нонілтіо)-4-феніл-5-(тіофен-3-ілметил)-4Н-1,2,4-триазол та 3-(децилтіо)-5-(тіофен-3-ілметил)-4Н-1,2,4-триазол. Отримано 1,2-біс((4-*R*-5-(тіофен-3-ілметил)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)етани та ряд 1-(гетерил)-2-((4-*R*-5-(тіофен-3-ілметил)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)етан-1-онів. Також синтезовано 2-((4-*R*-5-(тіофен-3-ілметил)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)етанові кислоти на основі яких було отримано відповідні солі. Одержано ізопропіл 2-((4-*R*-5-(тіофен-3-ілметил)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)етаноати які в подальшому було перетворено в відповідні 2-((4-*R*-5-(тіофен-3-ілметил)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетаміди. Серед цих сполук виявлено сполуку-лідера з антиоксидантною, гіполіпідемічною, протизапальною ендотеліотропною та гемостатичною дією. Методи синтезу, розроблені для цієї бібліотеки, разом з виявленими закономірностями взаємозв'язку між будовою сполуки та її активністю, можуть бути використані для спрямованого пошуку біоактивних речовин серед майбутніх похідних 1,2,4-триазолу.

Ступінь обґрунтованості та достовірності положень, висновків і рекомендацій, сформульованих в дисертації

Для одержання сполук використовувались загальноприйняті методи органічного синтезу. Для оцінки характеристик реакцій, визначення чистоти

та структури синтезованих речовин було використано сучасні аналітичні методи, такі як ^1H ЯМР-спектроскопія, елементний аналіз та хромато-мас-спектрометрія. Крім того, було залучене комп'ютерне моделювання та віртуальний скринінг, з використанням передового програмного забезпечення та веб-сервісів.

Теоретичне обґрунтування напрямку досліджень, їх обсяг та результати досліджень свідчать, що одержані наукові положення, висновки та практичні рекомендації є обґрунтованими та достовірними.

Дослідницьку базу було сформовано із 169 джерел наукової літератури, більшість з яких представлені латиницею. Це свідчить про великий обсяг і репрезентативність проведеного аналітичного дослідження.

Для обробки статистичних даних застосовували програму «STATISTICA®forWindows 13.00», були використані відповідні методи біостатистики.

Авторка дисертаційної роботи обґрунтовує всі свої наукові твердження та висновки, ґрунтуючись на одержаних теоретичних і експериментальних даних. Усі висновки по окремих розділах та загальні висновки, сформульовані авторкою, впливають логічно з результатів досліджень. Під час написання дисертаційної роботи авторка дотримувалася принципів наукової доброчесності. Поставлені завдання в роботі були успішно виконані на високому науковому рівні.

Результати досліджень оброблені сучасними статистичними методами аналізу на персональному комп'ютері. Первинна документація за обсягом та характером досліджень повністю відповідає даним, наведеним в дисертаційній роботі. Робота виконана на метрологічно повіреній дослідницькій апаратурі, що підтверджено експертним метрологічним висновком.

Оцінка змісту, оформлення та обсягу дисертації, зауваження щодо оформлення

Наукова праця Хільковець А.В. оформлена відповідно до діючих вимог МОН України. Дисертація має анотацію, викладену українською та англійською мовами, яка стисло та чітко відображає основні результати дослідження із зазначенням наукової новизни та практичного значення.

Дисертація написана на 194 сторінках друкованого тексту формату А4, з яких 154 сторінок займає основний текст.

У *вступній* частині обґрунтовано актуальність обраного напрямку досліджень, сформульовано мету і завдання роботи, розкрито методи, які використовувались у проведенні дослідження, описано наукову новизну і

практичне значення одержаних результатів, вказано особистий внесок автора, а також детально викладено структуру та обсяг даної роботи.

У *першому розділі* був проведений аналіз методів одержання, хімічної модифікації та біологічної активності гетерил похідних 1,2,4-триазолу і визначено актуальні напрямки для подальшого пошуку активних біологічних сполук. Розділ має необхідний обсяг, структурований та легко читається. В розділі достатня кількість посилань на роботи, які висвітлюють наукові здобутки останніх п'яти років.

У *другому розділі* дисертаційної роботи описано синтез, перетворення та фізико-хімічні властивості S-похідних 4-R-5-(тіофен-3-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-3-тіолів. Описано розроблені препаративні методики синтезу 5-(тіофен-3-ілмети)-4R-1,2,4-триазол-3-тіолів. Досліджено процес алкілування вихідних 5-(тіофен-3-ілмети)-4-феніл-1,2,4-триазол-3-тіолу та 5-(тіофен-3-ілмети)-4H-1,2,4-триазол-3-тіолу з використанням галогеналканів, дигалогеналкану, 2-бром-1-арилетанонів, 2-хлортіофеном, 2-бром-1-феніл-1-оном, ізопропіловим естером 2-хлоретанової кислотита 2-хлорацетатної кислоти, 2-хлорацетамідом з утворенням відповідних класів сполук, синтезувати солі. Вивчено реакції амонілізу ізопропілових естерів 2-((4-R-5-(тіофен-3-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)етанових кислот та відновлення кетонів боргідридом.

Дослідницею була встановлена будова синтезованих речовин за допомогою елементного аналізу, ^1H ЯМР-спектроскопії та хромато-мас-спектрометрії.

Третій розділ присвячений аналізу результатів комп'ютерного моделювання, фармакологічного скринінгу синтезованих S-похідних 4-R-5-(тіофен-3-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-3-тіолів. Ознайомлення з даним розділом дозволяє висловити думку щодо успішності реалізації мети, яка була пов'язана з формуванням стратегії пошуку сполуки-лідера в ряду похідних 4-R-5-(тіофен-3-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-3-тіолів з гіполіпідемічною активністю.

Усі розділи авторських досліджень викладені у логічній послідовності. Результати дослідження ілюструються достатньою кількістю інформативних схем і таблиць.

Висновки, зроблені на основі фактичних даних, є послідовними, вони узагальнюють основні результати досліджень та свідчать про досягнення визначеної мети.

Список використаних джерел оформлений коректно з вказанням посилань у тексті. Публікації, які наводяться в матеріалах дисертації, за

рівнем якості та обсягу відповідають вимогам Міністерства освіти і науки України.

Проте, поряд із позитивними сторонами дисертаційної роботи, не можна оминати увагою деякі зауваження та пропозиції, які варто врахувати:

1. Представленій роботі не вистачає візуалістичної складової результатів ^1H ЯМР-спектроскопії, в той самий час текст переобтяжений докладним описом зазначених спектрів.

2. При інтерпретації ІЧ- та ^1H ЯМР-спектрів варто було б наносити структуру досліджуваної сполуки на рисунок;

3. У назвах хімічних речовин автор не завжди дотримується міжнародної номенклатури.

4. В тексті дисертаційної роботи зустрічаються граматичні недоліки та орфографічні помилки.

В рамках наукової дискусії хотілося б, щоб дисертант відповіла на запитання:

Який метод кількісного визначення вашої сполуки-лідера Ви можете запропонувати, враховуючи можливість подальшого її впровадження?

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях

За матеріалами дисертації опубліковано 22 наукових робіт, у тому числі 3 наукових статей у фахових виданнях України, та 2 наукові статті в журналах що входять до наукометричних бази *Scopus* та *Web of Science* та 2 наукові статті у закордонних виданнях, 15 тез доповідей. В наукових публікаціях за темою дисертації 12 робіт опубліковано зі співавторами.

Особистий внесок здобувача в одержання наукових результатів, що виносяться на захист

Спільно з науковими керівниками – Парченко Володимиром Володимировичем та Білай Іваном Михайловичем, дисертанткою сформульовано загальну концепцію наукового дослідження, його мету і завдання.

Під час роботи над дисертацією Хільковець А.В. особисто провела самостійний патентно-інформаційний пошук, проаналізувала та систематизувала наукові джерела, запланувала та виконала експериментальну частину, синтезувала нові похідні 1,2,4-триазолу з визначенням їх хімічної структури та інтерпретувала одержані результати.

У наукових роботах, опублікованих за темою дисертаційного дослідження у співавторстві, автору належить провідна роль у зборі, обробці та аналізі одержаних результатів, написанні основного тексту та висновків.

Спільно з науковим керівником обговорені та узагальнені наукові положення дисертації, оформлені висновки та практичні рекомендації.

Дані про відсутність текстових запозичень та порушень академічної доброчесності (академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації, фальсифікації)

У результаті детального перегляду та аналізу представлених в дисертації матеріалів було підтверджено відсутність проявів академічного плагіату та самоплагіату, а також виявлено відсутність фабрикації чи фальсифікації даних. Подані матеріали вирізняються оригінальністю тексту, підтверджуючи, що вони є результатом авторської праці та вільного творчого внеску, не порушуючи принципів наукової доброчесності.

Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження в практиці

Розроблені дисертанткою методи синтезу S-похідних 5-(тіофен-3-ілметил)-4R-1,2,4-триазол-3-тіолу та їх структурних аналогів можуть мати практичне використання у наукових лабораторіях, які займаються створенням активних фармацевтичних субстанцій. Методологія планування, дизайн, алгоритм та стратегія запропонованого пошуку біоактивних сполук при незначній видозміні та вдосконаленні з успіхом можуть бути застосовані у практичній діяльності різних наукових груп.

Висновок

Дисертаційна робота Хільковець Анастасії Валеріївни на тему: «Цілеспрямований синтез сполук з гіполіпідемічною активністю в ряді похідних 5-(тіофен-3-ілметил)-4R-1,2,4-триазол-3-тіолу» є завершеним науковим дослідженням, що містить нові науково обґрунтовані висновки та результати. У цілому, представлена робота вирішує важливе науково-практичне завдання, а саме спрямований пошук біологічно активних речовин у групі S-заміщених 1,2,4-триазолів.

Виходячи з актуальності, за об'ємом та рівнем досліджень, наукової новизни результатів, теоретичної та практичної цінності одержаних даних, об'єктивності та обґрунтованості висновків, беручи до уваги особистий внесок здобувачки, дисертаційна робота Хільковець Анастасії Валеріївни «Цілеспрямований синтез сполук з гіполіпідемічною активністю в ряді похідних 5-(тіофен-3-ілметил)-4R-1,2,4-триазол-3-тіолу» повністю відповідає вимогам «Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. № 44 із змінами і доповненнями та вимогам оформлення дисертацій, затвердженим наказом Міністерства освіти і науки України від 12 січня 2017 р. № 40, а її авторка Хільковець Анастасія Валеріївна заслуговує на

присудження ступеня доктора філософії у галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація».

Офіційний опонент

Завідувач кафедри загальної, біонеорганічної,
фізикоїдної хімії Львівського національного
медичного університету імені Данила Галицького,
доктор фармацевтичних наук, професор

Ірина ДРАПАК

Онлайн сервіс створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

ПРОТОКОЛ

створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

Дата та час: 10:27:46 28.03.2024

Назва файлу з підписом: Відгук І. В. Драпак_Хільковець А..pdf.asice

Розмір файлу з підписом: 574.7 КБ

Перевірені файли:

Назва файлу без підпису: Відгук І. В. Драпак_Хільковець А..pdf

Розмір файлу без підпису: 591.0 КБ

Результат перевірки підпису: Підпис створено та перевірено успішно. Цілісність даних підтверджено

Підписувач: Драпак Ірина Володимирівна

П.І.Б.: Драпак Ірина Володимирівна

Країна: Україна

РНОКПП: 2879713400

Час підпису (підтверджено кваліфікованою позначкою часу для підпису від Надавача): 10:27:40 28.03.2024

Сертифікат виданий: "Дія". Кваліфікований надавач електронних довірчих послуг

Серійний номер: 382367105294AF97040000005EC92900561AB801

Тип носія особистого ключа: ЗНКІ криптомодуль ІІТ Гряда-301

Алгоритм підпису: ДСТУ 4145

Тип підпису: Кваліфікований

Тип контейнера: Підпис та дані в архіві (розширений) (ASiC-E)

Формат підпису: З повними даними ЦСК для перевірки (CAdES-X Long)

Сертифікат: Кваліфікований

Версія від: 2024.03.14 13:00