

ВИСНОВОК

ПРО НАУКОВУ НОВИЗНУ, ТЕОРЕТИЧНЕ ТА ПРАКТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

Михальченко Євгена Костянтиновича «Синтези, властивості та перетворення 7-заміщених 3-бензил-8-пропілксантинів»

Комісія, створена згідно Наказу ректора Запорізького державного медичного університету від № 382/1 від 06 вересня 2019 р. у складі завідувача кафедри органічної і біоорганічної хімії ЗДМУ, доктора фармацевтичних наук, професора Коваленко Сергія Івановича (голова) та рецензентів: завідувача кафедри органічної і біоорганічної хімії ЗДМУ, доктора фармацевтичних наук, професора Каплаушенко Андрія Григоровича, завідувача кафедри фізколоїдної хімії, доктора фармацевтичних наук, професора Панасенка О. І. проаналізувала результати виконання здобувачем ступеня доктора філософії, асистентом кафедри біологічної хімії Михальченко Євгена Костянтиновича освітньо-наукової програми, індивідуального плану наукових досліджень, ознайомила з текстом дисертації та опублікованими науковими статтями, патентами та тезами за напрямом дисертації, а також заслухала доповідь здобувача у вигляді презентації дисертаційної роботи на фаховому семінарі та відповіді здобувача на запитання учасників фахового семінару.

Актуальність теми дисертації. Сучасна фармацевтична хімія ставить перед собою за мету створення нових малотоксичних та високоефективних лікарських засобів. В цьому аспекті увагу багатьох дослідників привертає така природня гетероциклічна система ксантину, яка може виступати у ролі «скаффолда», тобто основи, що забезпечить шлях до досягнення молекулярної різноманітності та прояву різних видів фармакологічної дії.

Через наявність зручних центрів для модифікації N¹, N³, N⁷ та C⁸, ксантин надає максимальну можливість для одержання різноманіття його похідних.

На сьогодні в літературі описана велика кількість потенційних БАР та діючих лікарських препаратів, похідних ксантину (амінофілін, пентоксифілін, пропентофілін, доксофілін, етофілін, теокор, теофібрат, сплантин тощо), що проявляють широкий спектр фармакологічної дії та входять до переліку найбільш ефективних лікарських засобів.

Актуальність пошуку нових малотоксичних біологічно активних речовин серед похідних 3,7,8-заміщених ксантинів є беззаперечною, оскільки величезний потенціал ксантинової матриці, та можливість її ефективної модифікації дозволяє отримати широкий діапазон похідних з мінімальними економічними затратами.

Новизна дослідження та одержаних результатів. Не викликає сумнівів, оскільки в роботі досліджені та експериментально доведені підходи до вирішення наукової задачі, пов'язаної з пошуком біологічно активних сполук серед 7-заміщених похідних 3-бензил-8-пропілксантину, для яких розроблені препаративні методики одержання, встановлено будову, вивчені фізико-хімічні та біологічні властивості. Комплексне застосування *in silico*-, *in vitro*- та *in vivo*-досліджень дозволило виявити серед масиву синтезованих сполук певні закономірності взаємозв'язку «структура – дія». Обґрунтовано вибір у якості «сполуки-лідера» L-аргінінової солі 3-бензил-8-пропілксантиніл-7 ацетатної кислоти, що проявляє актопротекторну та кардіопротекторну активності.

Вперше проведені квантово-механічні розрахунки реакцій – замикання імідазольного циклу при побудові вихідного 3-бензил-8-пропілксантину; гетероциклізації гідразиду 3-бензил-8-пропілксантин-7-іл ацетатної кислоти з утворенням піразольного циклу у якості замісника; побудови оксадіазольного циклу у бічному ланцюзі шляхом гетероциклізації

іліденгідразидів 3-бензил-8-пропілксантин-7-іл ацетатної кислоти, які дозволили запропонувати ймовірні механізми протікання цих реакцій.

На підставі показників біодоступності обґрунтовано вибір в якості вихідної сполуки 3-бензил-8-пропілксантину.

Розроблені препаративні методики синтезу нових 3-бензил-8-пропілксантину, його солей та 7-алкіл(алкеніл-, аралкіл-, гетерилалкіл-) заміщених похідних.

Вперше розроблені препаративні методики синтезу не описаної в літературі 3-бензил-8-пропілксантин-7-іл ацетатної кислоти та її функціональних похідних (солей, естерів, амідів, гідразиду та іліденгідразидів).

Запропоновано в якості зручної базової молекули гідразид 3-бензил-8-пропілксантин-7-іл ацетатної кислоти для подальшого утворення п'ятичленних нітрогеновмісних гетероциклів у бічному ланцюзі ксантинового біциклу.

Вперше розроблені методики гетероциклізації гідразиду 3-бензил-8-пропілксантин-7-іл ацетатної кислоти за якими одержано 3-бензил-8-пропіл-7-[2'-оксо-2'-(3'',5''-диметилпіразол-1''-іл)етил]ксантин, який поєднує у своїй структурі дві гетероциклічні системи.

Вперше одержані похідні 7-([4'-ацетил-5'-R-4',5'-дигідро-1',3',4'-оксадіазол-2'-іл]метил)-3-бензил-8-пропілксантинів, що поєднують у своїй структурі ксантиновий та оксадіазольний цикли.

Вперше одержані похідні 3-бензил-7-(4'-R-5'-меркапто-1',2',4'-тріазоліл-3')-8-пропілксантину та вивчена їх реакційна здатність.

Вперше показана можливість утворення в якості замісника у положенні 7 ксантину гетероциклічних систем тіазолу та тіазолідину. Методами 1D- (^1H та ^{13}C АРТ) та 2D- (^{15}N та ^1H НМВС) підтверджена тонка хімічна структура (2''-{[2'-(3-бензил-8-пропілксантин-7-іл)-ацетил]-гідразино}-3''-етил-4-оксотіазолідин-5''-іл)-ацетатної кислоти, а також двумірний гетероядерний ЯМР-експеримент дозволив внести корекцію по віднесенню сигналів ^{15}N до

положень атомів Нітрогену в ксантиновому біциклі.

Синтезовано 111 не описаних в літературі сполук, будова та індивідуальність яких підтверджена сучасними фізико-хімічними методами аналізу.

Вперше отримані дані про антибактеріальну, фунгіцидну, антиоксидантну, діуретичну, гіпоглікемічну, актопротекторну та кардіопротекторну активності синтезованих сполук. Встановлено певні закономірності взаємозв'язку «будова – дія». Для найбільш активних сполук запропонований ймовірний механізм дії на підставі розрахунків молекулярного докінгу.

Експериментальні *in vitro*-дослідження антиоксидантної активності дозволило відібрати найбільш активну сполуку для поглибленого вивчення на модельній патології (актопротекторна та кардіопротекторна дії) та визначити її в якості «сполуки-лідера».

Наукова новизна та пріоритет досліджень захищені 3 патентами України на корисну модель.

Теоретичне значення отриманих результатів полягає в тому, що у роботі представлено та науково обґрунтовано застосування пошуку біологічно активних речовин серед похідних 3-бензил-8-пропілксантину, встановлення структури і вивчення токсичності, антибактеріальної, протигрибкової, діуретичної, актопротекторної, кардіопротекторної, гіпоглікемічної активностей отриманих речовин і встановлення впливу замісників положення 7 ксантинового біоциклу на вид біологічної дії.

Практичне значення отриманих результатів. Розроблені препаративні методики синтезу для створення комбінаторної бібліотеки нових, у тому числі біологічно активних, 7-заміщених 3-бензил-8-пропілксантинів: ксантинідів, алкіл(алкеніл-, аралкіл-, гетерилалкіл-) похідних, 3-бензил-8-пропілксантин-7-іл ацетатної кислоти та її

функціональних похідних (солей, естерів, амідів, гідразиду та лііденгідразидів) – структурних аналогів відомих фармакологічно активних похідних. Запропоновано альтернативні препаративні методики отримання в одній молекулі двох фармакофорних фрагментів пов'язаних метиленовим лінкером – ксантинового й азольного гетероциклів (піразольного, оксадіазольного, триазольного, тіазольного та тіазолідинового), за рахунок гетероциклізації різноманітних замісників у 7 положенні молекули ксантину.

Розроблений проект МКЯ (методики контролю якості) для L-аргінінової солі 3-бензил-8-пропілксантиніл-7 ацетатної кислоти, має практичне значення для стандартизації субстанції на її основі.

Крім того, результати роботи впроваджено в науково-педагогічний процес закладів вищої освіти України.

Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації. Сформульовані в дисертації положення, висновки і рекомендації базуються на достатній кількості синтезованих речовин (понад 100 нових неописаних раніше сполук, похідних 3-бензил-8-пропілксантину), достатній кількості фізико-хімічні методи (елементний аналіз, ІЧ, ^1H ЯМР-, ^{13}C ЯМР-, двовимірна HNBC ^1H ^{15}N ЯМР-спектроскопія, мас-, хромато-мас-спектрометрія, хроматографічні методи), біологічні методи (визначення в досліджах *in vitro* антибактеріальної, фунгіцидної та антиоксидантної активностей; *in vivo* гострої токсичності, діуретичної, гіпоглікемічної, актопротекторної та кардіопротекторної дій), методів метематичної статистики.

Достовірність первинних матеріалів дисертації перевірена комісією, яка була створена наказом ректора Запорізького державного медичного університету № 322 від 03.10.2016 року «Про склад комісії з перевірки первинної науково-дослідної документації ЗДМУ», у складі: головуєчий – д.мед.н., професор Усачова О. В.; секретар – д.б.н., доцент Павлов С. В.; д.фарм.н., професор Васюк С. О. (фармацевтичний напрямок); головний

метролог Марченко С. М. Всі документи оформлені згідно існуючих вимог, 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 та повіреним інструментом. За результатами перевірки дослідницької апаратури видано Експертний метрологічний висновок № 321 від 04.06.2020 р.

Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях. Основні результати і нові наукові положення дисертації повністю опубліковані в наукових журналах та висвітлені в матеріалах науково-практичних конференцій. В наукових публікаціях, опублікованих із співавторами та зарахованих за темою дисертації, Михальченко Є. К. самостійно провів огляд літературних джерел, виконав синтетичну та фізико-хімічну експериментальну частину дослідження, провів узагальнення даних фізико-хімічного аналізу, здійснив статистичну обробку результатів вивчення біологічної активності речовин.

За матеріалами дисертації опубліковано 19 наукових праць: 4 статті у наукових фахових виданнях (в тому числі 1 журнал в країні, яка входить до Європейського Союзу (Естонія), 1 стаття у інших виданнях України, 3 патенти України на корисну модель, 1 заявка на патент України на винахід та 9 тез доповідей.

Конкретний особистий внесок дисертанта в одержання наукових результатів, що виносяться на захист. Дисертація є самостійно виконаним дослідженням автора. Спільно з науковим керівником визначені тема і завдання та складена програма дисертаційного дослідження. Дисертанткою особисто виконані патентно-інформаційний пошук, проаналізована наукова література за темою дослідження, самостійно виконані синтез сполук,

проведені систематизація і статистичний аналіз отриманих результатів біологічної активності, самостійно проаналізовано та узагальнено результати фізико-хімічних методів аналізу речовин. Дисертанткою самостійно написані всі розділи дисертації, сформульовані висновки і рекомендації, що захищаються.

Апробація результатів дисертації. За рішенням Вченої Ради Запорізького державного медичного університету МОЗ України (протокол № 9 від 29.05.2020 р.) та наказу ректора ЗДМУ від 01 червня 2020 р. № 211 фаховий семінар з попередньої експертизи дисертації відбувся 19.06.2020 р. на кафедрі органічної та біоорганічної хімії під головуванням завідувача кафедри органічної та біоорганічної хімії, д. фарм. н., професора Коваленка С. І. та за участю призначених рецензентів д. фарм. н., професора Каплаушенка А. Г., д. фарм. н., професора Панасенка О. І., а також запрошених співробітників кафедр біологічної хімії, аналітичної хімії, технології ліків, фізколоїдної хімії, фармакогнозії, фармакології та ботаніки, органічної та біоорганічної хімії, природничих дисциплін для іноземних студентів та токсикологічної хімії Запорізького державного медичного університету МОЗ України.

Недоліки дисертації щодо її змісту та оформлення. Дисертаційна робота Михальченка Євгена Костянтиновича «Синтези, властивості та перетворення 7-заміщених 3-бензил-8-пропілксантинів» (науковий керівник – зав. кафедрою біологічної хімії ЗДМУ, доктор хімічних наук, професор Александрова К.В.) є закінченим науковим дослідженням, у якому отримані нові науково обґрунтовані результати щодо синтезу, дослідження фізико-хімічних та біологічних властивостей нових похідних 3-бензил-8-пропілксантину. Результати дисертаційного дослідження відрізняються науковою новизною і практичним значенням для сучасної фармації.

Принципових зауважень щодо змісту і оформлення дисертації немає, окремі стилістичні помилки не знижують загальну цінність дисертації.

За формою і структурою дисертація відповідає основним вимогам, що пред'являються до дисертації на здобуття ступеня доктора філософії.

Відповідність дисертації вимогам, що пред'являються до дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії. Дисертаційна робота Михальченка Євгена Костянтиновича «Синтези, властивості та перетворення 7-заміщених 3-бензил-8-пропілксантинів» (науковий керівник – зав. кафедрою біологічної хімії ЗДМУ, доктор хімічних наук, професор Александрова К.В.) є закінченим науковим дослідженням, у якому приведено результати пошуку нових біологічно активних речовин на основі синтезу похідних 3-бензил-8-пропілксантинів, дослідження їх фізико-хімічні та біологічних властивостей, що дозволило знайти «сполуку-лідер», що проявляє високі показники актопротекторної та кардіопротекторної активності. Для зазначеної сполуки, яку рекомендовано для поглибленого вивчення, складено та затверджено проект технічних умов на кінцевий продукт, а також проект МКЯ на потенційну субстанцію для виготовлення нестерильних лікарських форм. Результати дисертаційного дослідження відрізняються науковою новизною і практичним значенням для сучасної фармацевтичної та медичної галузей.

За формою і структурою дисертація відповідає основним вимогам, що пред'являються до дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії.

ВИСНОВОК

Розглянувши дисертацію Михальченка Євгена Костянтиновича на тему: «Синтези, властивості та перетворення 7-заміщених 3-бензил-8-пропілксантинів» та наукові публікації, у яких висвітлені основні наукові результати дисертації, визначивши особистий внесок у всіх зарахованих за темою дисертації наукових публікаціях, опублікованих із співавторами

(додаток 1), а також за результатами попередньої експертизи (фахового семінару) вважаємо, що робота актуальна для сучасної фармацевтичної та медичної хімії, являє собою самостійно виконану закінчену наукову працю, яка проведена із застосуванням сучасних методів експериментального дослідження, має наукову новизну, практичну значимість, адекватна поставленій меті та задачам. Основні результати, нові наукові положення та висновки, сформульовані у дисертації, повністю висвітлені в наукових публікаціях, зарахованих за темою дисертації, в роботі відсутні порушення академічної доброчесності. За результатами перевірки дослідницької апаратури, на якій виконувалися дисертаційні дослідження, видано Експертний метрологічний висновок № 321 від 04.06.2020 року. Дисертаційна робота повністю відповідає вимогам передбаченим п. 10 «ПОРЯДКУ проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України № 167 від 6 березня 2019 р., відносно дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії та може бути рекомендована до офіційного захисту в спеціалізованій Вченій раді.

Комісія рекомендує ректору ЗДМУ порушити клопотання перед МОН України про утворення спеціалізованої Вченої ради для розгляду та проведення разового захисту дисертації Михальченко Євгена Костянтиновича у складі:

Голова спеціалізованої Вченої ради: доктор фармацевтичних наук, професор Коваленко Сергій Іванович, завідувач кафедри органічної і біоорганічної хімії Запорізького державного медичного університету МОЗ України, м. Запоріжжя;

Рецензент: доктор фармацевтичних наук, професор Каплаушенко Андрій Григорович, завідувач кафедри фізколоїдної хімії Запорізького державного медичного університету МОЗ України, м. Запоріжжя;

Рецензент: доктор фармацевтичних наук, професор Панасенко Олександр Іванович, завідувач кафедри природничих дисциплін для

іноземних студентів та токсикологічної хімії Запорізького державного медичного університету МОЗ України, м. Запоріжжя;

Опонент: доктор фармацевтичних наук, професор Березнякова Наталя Леонідівна, професор кафедри медичної хімії Національного фармацевтичного університету МОЗ України, м. Харків;

Опонент: доктор фармацевтичних наук, професор Омелянчик Людмила Олександрівна, професор кафедри хімії Запорізького національного університету МОН України, м. Запоріжжя.

Голова комісії та фахового семінару з попередньої експертизи дисертації:

доктор фармацевтичних наук, професор

Рецензенти:

доктор фармацевтичних наук, професор

доктор фармацевтичних наук, професор

Благодійний підпис Коваленко С. І.

ПІДТВЕРДЖУЮ
нач. відділу кадрів Запорізького
державного медичного університету
24.06.20
р. Підпис

Каплаушенко А.Г

Панасенко О. І.

**СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ АВТОРОМ ПРАЦЬ НА ТЕМУ
ДИСЕРТАЦІЇ:**

1. Михальченко Є. К., Александрова К. В., Левіч С. В. Синтез і фізико-хімічні властивості 3-бензил-8-пропілксантину та його водорозчинних солей. *Актуальні питання фармац. і мед. науки та практики*. 2016. № 1 (20). С. 26–30. *(Особистий внесок здобувача: участь у проведенні літературного пошуку, проведення експериментальних досліджень, участь у обговоренні результатів та підготовка тексту статті)*.
2. Synthesis and physical-chemical properties of 3-benzyl-8-propylxanthinyl-7-acetic acid and its derivatives / E. K. Mikhalchenko, K. V. Aleksandrova, S. V. Levich, D. M. Sinchenko. *Актуальні питання фармац. і мед. науки та практики*. 2017. № 1 (23). С. 14–19. *(Особистий внесок здобувача: участь у проведенні літературного пошуку, проведення експериментальних досліджень, участь у обговоренні результатів та підготовка тексту статті)*.
3. Синтез і фізико-хімічні властивості функціональних похідних 3-бензил-8-пропілксантиніл-7-ацетатної кислоти / Є. К. Михальченко, К. В. Александрова, С. В. Левіч, А. С. Коржова. *Актуальні питання фармац. і мед. науки та практики*. 2017. Т. 10, № 2 (24). С. 141–146. *(Особистий внесок здобувача: участь у проведенні літературного пошуку, проведення експериментальних досліджень, участь у обговоренні результатів та підготовка тексту статті)*.
4. Prospective biological active compounds among 7-substituted of 3-benzyl-8-propylxanthines for treatment of metabolic syndrome pathologies / Ye. Mykhalchenko, K. Aleksandrova, O. Shkoda, Ye. Pruglo. *EUREKA: Health Sciences*. 2019. N 5 (23). P. 52–58. *(Особистий внесок здобувача: участь у проведенні літературного пошуку, проведення експериментальних*

досліджень, участь у обговоренні результатів та підготовка тексту статті).

5. Александрова К. В., Михальченко Є. К., Левіч С. В. Вивчення протимікробних та протигрибкових властивостей 7-заміщених 3-бензил-8-пропілксантинів. *Медичний форум*. 2017. № 10 (10). С. 9–12. *(Особистий внесок здобувача: участь у проведенні літературного пошуку, проведення експериментальних досліджень, участь у обговоренні результатів та підготовка тексту статті).*

6. 2-(3-Бензил-8-пропілксантин-7-іл)-N'-[(1E,2E)-2-хлор-5-фторобензиліден]-ацетогідразид, який виявляє протигрибкову дію: пат. 111652 Україна: МПК C07D 473/00. Александрова К. В., Михальченко Є.К., Левіч С. В., Камишний О.М., Поліщук Н. М. ; заявник та патентовласник автори та Запорізький держ. мед. ун-т. № u201602568; заявл. 16.03.16; опубл. 25.11.16, Бюл. № 22. *(Особистий внесок здобувача: проведення літературного аналізу і патентного пошуку за обраною темою, виконання експериментальної частини, підготовка заявки до подачі в Укрпатент).*

7. 3-бензил- 7-[(4- феніл-5- меркапто-1,2,4- триазол-3- іл)метил]-8-пропілксантин, який виявляє протигрибкову дію: пат. 117190 Україна: МПК C07D 473/00. Александрова К. В., Михальченко Є. К., Левіч С. В., Камишний О. М., Поліщук Н. М.; заявник та патентовласник Запорізький держ. мед. ун-т та автори. № u201602568; заявл. 31.10.16; опубл. 26.06.17, Бюл. № 12. *(Особистий внесок здобувача: проведення літературного аналізу і патентного пошуку за обраною темою, виконання експериментальної частини, підготовка заявки до подачі в Укрпатент).*

8. Гідразид 3-бензил-8-пропілксантин-7-іл ацетатної кислоти, який виявляє діуретичну дію: пат. 128510 Україна: МПК C07D 473/00. Александрова К. В., Михальченко Є. К., Пругло Є. С., Сінченко Д. М.; заявник та патентовласник Запорізький держ. мед. ун-т та автори. № u201802221; заявл. 05.03.18; опубл. 25.09.18, Бюл. № 18. *(Особистий внесок здобувача: проведення літературного аналізу і патентного пошуку за*

обраною темою, виконання експериментальної частини, підготовка заявки до подачі в Укрпатент).

9. L-аргінінова сіль 3-бензил-8-пропілксантиніл-7 ацетатної кислоти, що проявляє актопротекторну та кардіопротекторну активності: заявка на патент України на винахід: МПК6: C07D 249/00, A61K 31/41. Александрова К. В., Михальченко Є. К., Беленічев І. Ф., Бухтіярова Н. В. ; заявник та патентовласник Запорізький держ. мед. ун-т та автори. № а201901891; заявл. 25.02.19. *(Особистий внесок здобувача: проведення літературного аналізу і патентного пошуку за обраною темою, виконання експериментальної частини, підготовка заявки до подачі в Укрпатент).*

10. Aleksandrova K. V., Mikhal'chenko E. K., Vasylyev D. A. Synthesis and physicochemical properties of hydrazides of 3,8-disubstituted xanthinyl-7-acetic acids and their derivatives. *Сучасні тенденції розвитку медичної науки та медичної практики.* Львів, 2015. С. 124. *(Особистий внесок здобувача: участь у проведенні експериментальних досліджень, підготовка тез до друку).*

11. Synthesis and physicochemical properties of triazole and thiazole containing xathine derivatives / K. V. Aleksandrova, S. V. Levich, E. K. Mikhalchenko, D. M. Sinchenko. *XXIV Укр. конф.я з органічної хімії*, 19-23 вер. Полтава, 2016. С. 109. *(Особистий внесок здобувача: участь у проведенні експериментальних досліджень, підготовка тез до друку).*

12. Synthesis and physicochemical properties of pyrazole containing xathine derivatives / K. V. Aleksandrova, S. V. Levich, E. K. Mikhalchenko, M. O. Bilyaev. *Актуальні проблеми хімії та хімічної технології* : матеріали II всеукр. наук.-практ. конф., 21-23 листоп. 2016 р. Київ, 2016. С. 75. *(Особистий внесок здобувача*

13. Михальченко Є. К., Левіч С. В., Біляєв М. О. Мікробіологічні властивості похідних 3-аралкіл-8-алкілксатинів. *Хист.* Чернівці. 2016. Вип.

18. С. 586. *(Особистий внесок здобувача: участь у проведенні експериментальних досліджень, підготовка тез до друку).*

14. Search of potential low toxic antibacterial drugs among novel alkyl 3-benzyl-8-propylxanthinyl-7-acetates / K. V. Aleksandrova, E. K. Mykhal'chenko, S. V. Levich et al. *Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакоterapiї і призначення лікарських засобів* : матеріали I міжнар. наук.-практ. конф., 30-31 бер. 2017 р. Харків, 2017. Т. 2. С. 3. (*Особистий внесок здобувача: участь у проведенні експериментальних досліджень, підготовка тез до друку*).
15. Безштанько А. В., Михальченко Є. К., Левіч С. В. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості 3-аралкіл-8-пропілксантиніл-7-ацетамідів. *Сучасні аспекти медицини і фармації-2017* : зб. тез доп. Всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених та студентів з міжнар. участю, 11-12 трав. 2017 р. Запоріжжя, 2017. С. 140. (*Особистий внесок здобувача: участь у проведенні експериментальних досліджень, підготовка тез до друку*).
16. Mykhalchenko Ye. K. Research of antioxidant properties of ylidenhydrazides of 3-benzyl-8-propylxanthinyl-7-acetic acid. *Relevant issues of modern medicine: the experience of Poland and Ukraine* : Int. res. and practice conf., 20-21 October, 2017. Lublin, 2017. P. 135.
17. Александрова К. В., Михальченко Є. К., Сінченко Д. М. Пошук біологічно активних сполук серед гідразиду та іліденгідразинових похідних 3-бензил-8-пропілксантиніл-7-ацетатної кислоти. *Актуальні питання сучасної медицини і фармації* (до 50-річчя заснування ЗДМУ) : тези доп. Всеукр. наук.-практ. конф. 18-25 квіт. 2018 р., 30 трав. 2018 р. Запоріжжя, 2018. С. 140. (*Особистий внесок здобувача: участь у проведенні експериментальних досліджень, підготовка тез до друку*).
18. Targeted screening for antioxidant efficiency of 3-benzylxanthine derivatives / K. V. Aleksandrova, E. K. Mykhal'chenko, A. S. Shkoda et al. *Медицина в сучасних умовах інтеграційного розвитку країн Європи* : міжнар. наук.-практ. конф. м. Люблін, Республіка Польща. 10-11 трав. 2019 р. Люблін, 2019. С. 258–259. (*Особистий внесок здобувача: участь у проведенні експериментальних досліджень, підготовка тез до друку*).