Document Online
ФІЗИЧНА ОСОБА
Підпис
3018016975
0593574042252376

ВІДГУК РЕЦЕНЗЕНТА

доктора фармацевтичних наук, професора кафедри токсикологічної та неорганічної хімії

Запорізького державного медико-фармацевтичного університету,

Гоцулі Андрія Сергійовича

про наукову новизну, теоретичне та практичне значення результатів дисертаційної роботи

Довбні Дмитра Віталійовича

за темою «Пошук антигіпоксантів та цукрознижуючих агентів серед похідних 5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-тіонів», поданої до спеціалізованої вченої ради ДФ 17.600.089 Запорізького державного медико-фармацевтичного університету МОЗ України, утвореної відповідно до рішення Вченої ради від 24 грудня 2024 року (протокол № 5) та наказу ректора Запорізького державного медико-фармацевтичного університету від 25.12.2024 року № 448 для розгляду та проведення разового захисту дисертації на здобуття ступеня доктора філософії

з галузі знань «Охорона здоров'я»

за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація»

Актуальність теми дисертаційної роботи

Пошук ефективних антигіпоксантів і цукрознижуючих агентів залишається одним із ключових завдань сучасної органічної, фармацевтичної, медичної хімії та фармакології, зважаючи на зростання поширеності таких захворювань, як цукровий діабет та хронічна гіпоксія. Ці патологічні стани мають значний вплив на якість життя пацієнтів і є провідними чинниками розвитку ускладнень, таких як серцево-судинні захворювання, нефропатія та нейродегенеративні розлади.

Серед похідних 1,2,4-тріазол-3-тіонів значний інтерес викликають сполуки з заміщенням у фенільному кільці, які можуть проявляти широкий

0593574042252376

спектр біологічної активності, включаючи антигіпоксантну та цукрознижуючу. Наявність у структурі диметоксифенільних замісників створює додаткові можливості для оптимізації фармакологічних властивостей, забезпечуючи їхню спрямовану дію та високу селективність.

Розробка нових сполук цього класу, а також дослідження їхньої активності, механізмів дії та потенціалу у фармакотерапії є надзвичайно актуальними. Крім того, створення таких засобів сприятиме розширенню терапевтичного арсеналу для лікування гіпоксичних станів і цукрового діабету, задовольняючи нагальну потребу у пошуку нових ефективних препаратів.

Обраний напрям досліджень є важливим внеском у розв'язання завдань сучасної медицини та фармації, зокрема у пошуку нових біологічно активних речовин із перспективними властивостями.

Таким чином, вибраний дисертантом напрям досліджень, що включає розробку доступних методів синтезу похідних 5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-тіонів, вивчення їх реакційної здатності та пошук перспективних біологічно активних речовин, є надзвичайно актуальним.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертаційну роботу виконано в рамках науково-дослідницьких робіт Запорізького державного медико-фармацевтичного університету МОЗ України «Дослідження синтетичних, фізико-хімічних та біологічних властивостей похідних 5-арил- та 5-гетерил-1,2,4-тріазол-3-тіонів» (номер державної реєстрації 0113U005084), «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» (номер державної реєстрації 0123U103937), є фрагментом НДР, що фінансувалася МОЗ України на тему «Створення методик аналізу та дослідження похідних 1,2,4-тріазолу як перспективних активних фармацевтичних інгредієнтів з використанням високоефективної рідинної

0593574042252376

хроматографії» (номер державної реєстрації 0120U101650). Автором реалізовано синтез, ресинтез, вивчення фізико-хімічних та біологічних властивостей похідних 5-(2,4- та 3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-тіонів, здійснено їх первинну стандартизацію особисто.

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

Експериментальні дослідження виконані на високому науковому рівні. Це *забезпечено використанням сучасних методів аналізу*, великою кількістю повторних експериментальних досліджень, підтвердженням достовірності та коректності результатів відповідними методами математичної статистики. Наукові положення, висновки і рекомендації, сформульовані в дисертаційній роботі, є достатньо обґрунтованими і достовірними.

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 Довбні Д. 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 похідних 5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-тіонів, для яких встановлено структуру, фізико-хімічні параметри та біологічні властивості. Встановлено закономірності «будова – біологічна дія» для синтезованих сполук, на основі яких були визначені перспективні сполуки з високими показниками антиоксидантної, антигіпоксичної та цукрознижуючої дії для подальшого поглибленого дослідження і вивчення їхнього фармакологічного потенціалу.

Обсяг і структура дисертації

Дисертаційна робота складається з вступу, огляду літературних джерел, трьох розділів, які містять результати експериментальних досліджень,

0593574042252376

загальних висновків, списку використаних джерел і додатків. У вступі обґрунтовується актуальність теми дослідження, зазначається зв'язок роботи з існуючими науковими програмами, формулюється мета та завдання дослідження, перераховуються використані методи, окреслюється наукова новизна та практичне значення одержаних результатів, описується особистий внесок автора у дослідження та здійснену апробацію, а також наводиться структура роботи.

Результати хімічних досліджень, біологічних моделювань та закономірності, пов'язані з хімічною структурою та біологічною активністю, були впроваджені в академічний процес медичних та фармацевтичних закладів вищої освіти України. Зазначений процес був успішно реалізований на кафедрах: загальної, біонеорганічної, фізколоїдної хімії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького; фармацевтичного управління, технології ліків та фармакогнозії Івано-Франківського національного медичного університету; фармацевтичної хімії ТНМУ ім. І. Я. Горбачевського; фармацевтичної хімії ВНМУ ім. М. І. Пирогова; кафедрою токсикологічної та неорганічної хімії ЗДМФУ; фармацевтичної, органічної та біоорганічної хімії ЗДМФУ; аналітичної хімії та аналітичної токсикології НФаУ; загальної, органічної та фізичної хімії НУБІП.

Зміст дисертації, її завершеність в цілому

Склад та структура дисертаційної роботи є стандартними, викладені українською мовою та включають в себе вступ, обґрунтування обраного напрямку досліджень за допомогою літературних джерел, опис матеріалів і методів дослідження, три розділи, які містять власні дослідження, загальні висновки, перелік використаних джерел та додатки.

Вступна частина дисертаційної роботи була виконана відповідно до всіх вимог, що висуваються до дисертаційних робіт на здобуття ступеня доктора філософії. У даному розділі роботи належним чином викладено актуальність обраної проблеми, чітко визначені мета та завдання дослідження, а також

0593574042252376

надано огляд особистого внеску автора у здійсненні дослідження. Крім того, відзначена наукова новизна та практичне значення одержаних результатів дослідження.

Глибокий аналіз дисертаційної роботи виявив, що *перший розділ*, який стосується огляду літератури, написаний з високим рівнем змістовності, включає достатній обсяг інформації з закордонних та вітчизняних джерел. Автор ретельно проаналізував наукові дослідження, приділивши увагу методикам синтезу, біологічній активності та перспективам створення лікарських засобів на основі ряду похідних 1,2,4-тріазол-3-тіонів, які були опубліковані протягом останніх 5 років. Завдяки здійсненому огляду літератури дисертант успішно сформулював мету та завдання дослідження.

У другому розділі дисертаційної роботи наведено процес одержання вихідних речовин: 5-(2,4- та 3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-тіонів за класичною методикою, в подальшому описується процес їх алкілування галогеналканами в середовищі метанолу за присутності еквімолярної кількості лугу. Далі було розглянуто реакцію відповідних галогенонітрилів з 5-(2,4- та 3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-тіонами у лужно-спиртовому середовищі, під впливом недовготривалого нагрівання за невисокої температури. Також в даному розділі викладено синтез відповідних ацетатних, пропанових, бензойної кислот, що здійснювалось за двома методиками. В першому випадку одержання ацетатних кислот здійснено реакцією між 1,2,4-тріазол-3-тіонами та кислотою монохлорацетатною в лужному середовищі. Як розчинник було взято суміш води та диметилформаміду в співвідношенні 1:1. У другому методі для створення відповідних ацетатних, пропанових, бензойної кислот реалізовано взаємодію раніше синтезованих ацетато-, пропано-, бензонітрилів з кислотою хлоридною, як розчинник використовували воду.

Третій розділ присвячений дослідженню реакцій модифікації карбонових кислот шляхом одержання відповідних естерів, органічних та неорганічних солей. Запропоновані оптимальні умови реалізації взаємодії

0593574042252376

4-аміно-2-((5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)бензонітрилів з альдегідами для синтезу відповідних іліденпохідних.

Описано синтез 2-((5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)-тіо)піридин-3-амінів та подальшу їх модифікацію шляхом реакції з відповідними ізотіоціанатами (амоній-, метил-, феніл- та 2-метоксифенілізотіоціанати) у середовищі 1,4-діоксану з одержанням відповідних тіосечовин.

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

В четвертому розділі розглядаються результати *in silico, in vitro, in vivo* досліджень похідних 5-(2,4- та 3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-тіонів. 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 вдало реалізовано пошук серед синтезованих речовин сполук з антиоксидантною, антигіпоксичною та цукрознижуючою активностями.

Висновки дисертації чітко і змістовно викладені, в повній мірі відображають цілі та завдання роботи. Практичні рекомендації, які автор пропонує на основі висновків дослідження, мають чітку наукову та практичну важливість.

Повнота викладу основних результатів дисертації в опублікованих працях

За матеріалами дисертації опубліковано 16 робіт, які в повній мірі відображають її зміст, із них 5 статей у наукових фахових виданнях (в тому числі 2 у журналах, що індексується наукометричними базами Web of Science та Scopus та мають квартилі Q2 і Q3), 1 патент України на винахід та 10 тез доповідей.

Дисертація була складена відповідно до усіх необхідних вимог і включає повний огляд основних положень, наукових інтерпретацій, висновків та

0593574042252376

практичних рекомендацій. Фактичний матеріал був ефективно структурований, робота була написана чіткою науково-літературною мовою.

Завершеність дисертаційної роботи, зауваження щодо її змісту та оформлення

Дослідження, що здійснив дисертант Довбня Д. В., відповідають сучасним стандартам наукового рівня і свідчать про її високий рівень теоретичної та практичної підготовки. Результати досліджень мають значну наукову інноваційність та надійність, як в аспекті теорії, так і практики. Висновки, які були зроблені автором дисертації, ґрунтуються на фактичному матеріалі.

Оцінюючи високий рівень виконання та представлення дисертаційної роботи, необхідно висловити деякі побажання та зауваження:

1) автор, інколи, використовує найменування хімічних речовин, які не завжди відповідають міжнародній номенклатурі;

2) у дисертаційній роботі зустрічаються некоректні стилістичні фрази, невдало побудовані речення;

3) у розділі, який присвячено огляду літератури, посилання на літературні джерела, інколи, вказано непослідовно.

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

Крім того, хотілося б одержати відповідь на питання, що мають дискусійний характер.

1. Ви здійснювали аналіз протимікробної та протигрибкової активності на конкретних штамах бактерій та грибів. Чим був обумовлений вибір штамів та чи не планували використати інші культури?

2. У дисертаційній роботі описано вивчення антиоксидантної активності синтезованих сполук двома методами вільнорадикального окислення, а саме, з реактивом DPPH та солями заліза (II), застосуванням молекулярного докінгу, ADME-прогнозу. Будь ласка, поясніть доцільність використання значної кількості досліджень для однієї активності.

0593574042252376

3. При виконані кислотного гідролізу нітрилів у реакційну суміш не додавався натрій гідрогенкарбонат або натрій гідроксид. Чи не спостерігали Ви утворення кінцевих продуктів хімічного перетворення у вигляді гідрохлоридів?

Загальний висновок

Дисертаційна робота Довбні Дмитра Віталійовича є цілісним і завершеним науковим дослідженням без ознак академічного плагіату, що за актуальністю, науково-методичними підходами її виконання, науковою новизною, обґрунтованими результатами дослідження, практичним значенням та оприлюдненням отриманих результатів в наукових працях відповідає вимогам «Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 12.01.2022 р. № 44 із змінами і доповненнями № 341 від 21.03.2022 р., № 502 від 19.05.2023 р., а її автор Довбня Дмитро Віталійович заслуговує на присудження ступеня доктора філософії у галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація».

Рецензент:

професор кафедри токсикологічної
та неорганічної хімії Запорізького
державного медико-фармацевтичного
університету, д. фарм. н., доцент Андрій ГОЦУЛЯ

0593574042252376

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: ІІТ Користувач ЦСК-1
Експертний висновок: №04/05/02-1277 від 09.04.2021;
Цілісність даних: не порушена;

Підпис № 1 (реквізити підписувача та дані сертифіката)
Підписувач: ГОЦУЛЯ АНДРІЙ СЕРГІЙОВИЧ 3018016975;
Належність до Юридичної особи: ФІЗИЧНА ОСОБА;
Код юридичної особи в ЄДР: 3018016975;
Серійний номер кваліфікованого сертифіката: 5E984D526F82F38F04000000C219AC015D45E005;
Видавник кваліфікованого сертифіката: КНЕДП АЦСК АТ КБ "ПРИВАТБАНК";
Тип носія особистого ключа: Захищений;
Тип підпису: Кваліфікований;
Сертифікат: Кваліфікований;
Час та дата підпису (позначка часу для підпису): 16:04 20.01.2025;
Чинний на момент підпису. Підтверджено позначкою часу для підпису від АЦСК (кваліфікованого надавача електронних довірчих послуг)
Час та дата підпису (позначка часу для даних): 16:04 20.01.2025;
Чинний на момент підпису. Підтверджено позначкою часу для даних від АЦСК (кваліфікованого надавача електронних довірчих послуг)