

ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА

завідувача кафедри загальної, біонеорганічної, фізколоїдної хімії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, доктора фармацевтичних наук, професора **Драпак Ірини Володимирівни** на дисертаційну роботу **Довбні Дмитра Віталійовича** на тему: **«Пошук антигіпоксантів та цукрознижуючих агентів серед похідних 5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3H-1,2,4-тріазол-3-тіонів»**, представлену до захисту в спеціалізовану вчену раду ДФ 17.600.089 при Запорізькому державному медико-фармацевтичному університеті МОЗ України, що створена 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 в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація»

Актуальність обраної теми дисертації, пріоритетні напрямки розвитку науки і техніки

Дисертація **Довбні Дмитра Віталійовича** на тему **«Пошук антигіпоксантів та цукрознижуючих агентів серед похідних 5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3H-1,2,4-тріазол-3-тіонів»** є актуальною, а саме, присвячена вирішенню ключових проблем у сфері сучасної охорони здоров'я, за напрямком фармації та медицини, а саме пошуку нових біологічно активних молекул з низькою токсичністю. Похідні 1,2,4-тріазолу є важливою складовою багатьох фармацевтичних препаратів. Зокрема, вони використовуються для терапії грибкових інфекцій, неврозів, захворювань серцево-судинної системи, тощо. Інтерес до цих сполук, також, пов'язаний із низькою іншими факторів: їхньою здатністю до різноманітних хімічних перетворень, високою структурною стабільністю, а також наявністю гетероатомів, які можуть слугувати ключовими точками взаємодії з

біологічними мішенями, зокрема білками чи ферментами та рецепторами. У зв'язку з цим, застосування «гібрид-фармакофорного» підходу як стратегії досліджень, що дозволяє комбінувати гетероциклічні структури для створення перспективних біологічно активних молекул, є цілком обґрунтованим і практично значущим. Такий підхід відкриває нові можливості для розширення спектра біологічно активних сполук, здатних стати основою для розробки безпечних та ефективних лікарських засобів.

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

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

Наукова новизна одержаних результатів

Новизна дослідження підтверджена патентом України на винахід № 124516. У дисертаційній роботі було використано комплексні дослідження (*in silico*, *in vitro* та *in vivo*), які дозволили створити нові біологічно активні речовини в ряду похідних 5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3H-1,2,4-тріазол-3-

тіонів. За допомогою аналізу фізико-хімічних і біологічних властивостей синтезованих сполук та встановлення закономірностей зв'язку "структура-біологічна дія" автором було визначено перспективні напрямки хімічних перетворень серед досліджуваних сполук.

В процесі виконання дисертаційної роботи були визначені оптимальні умови та синтезовано 92 нові сполуки, похідні 5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3H-1,2,4-тріазол-3-тіонів, систематизовано інформацію про їх фізико-хімічні властивості та біологічну активність, визначено ряд активних сполук для подальших більш поглиблених фармакологічних досліджень.

Автор вперше провів *in silico* аналіз біодоступності та фармакокінетичних характеристик похідних 5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3H-1,2,4-тріазол-3-тіонів. В роботі оцінена можливість та доцільність пошуку потенційно біоактивних сполук у цьому ряді похідних за допомогою методів ADME та молекулярного докінгу.

На підставі комп'ютерного, біологічного та фармакологічного скринінгу встановлено взаємозв'язки між структурою сполук і їхньою біологічною активністю. Встановлені найбільш перспективні напрямки хімічних перетворень, які в майбутньому можуть бути використані для розробки біологічно активних субстанцій з високим потенціалом терапевтичної дії.

Теоретичне значення результатів дослідження

Отримані автором результати синтезу і вивчення похідних 1,2,4-тріазолу мають значну теоретичну цінність для прикладної фармакології, органічної, медичної та фармацевтичної хімії. У роботі розроблено та вдосконалено низку методик синтезу органічних сполук, детально описано їх ^1H ЯМР-, ІЧ- та хромато-мас-спектри, що може бути корисним для науковців, які спеціалізуються на органічному синтезі, в тому числі потенційних біомолекул.

Автор активно застосував сучасні *in silico* методи, які значно мінімізують, або навіть виключають використання тварин у лабораторних

дослідженнях. Здійснені комплексні експерименти, в тому числі встановлений взаємозв'язок «будова-біологічна дія», дали змогу отримати результати, які формують теоретичну базу для цілеспрямованого синтезу нових біологічно активних речовин.

Практичне значення результатів дослідження

Дисертаційна робота є комплексним дослідженням, за результатами якого для цинк 2-((5-(3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетату, як потенційного цукрознижуючого агенту розроблені проєкти лабораторної методики синтезу і технічних вимог, а також проведено первинну стандартизацію, що зазначено у «Методах контролю якості» на потенційну субстанцію. В дисертаційній роботі наведено алгоритм синтезу нових біоактивних сполук, а саме: 5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-тіонів, 5-алкілтіо-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазолів, 2-((5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацето(пропано-, бутано-, бензо)нітрилів, 2-((5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатних, пропанових, бензойної кислот, їх естерів та солей, 2-((5-(2,4- та 3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)-4-іліденів, 2-((5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)піридин-3-амінів, (((5-(2,4- та 3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)піридин-3-іл)тіосечовин.

Розширено бібліотеку методик синтезу, фізико-хімічних властивостей похідних 5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-тіонів, що разом з виявленими закономірностями взаємозв'язку між будовою сполук та їх активністю, може бути використаною для спрямованого пошуку біоактивних речовин. Серед синтезованих сполук виявлені потенційні антиоксиданти, антигіпоксанти та речовини із цукрознижуючою дією, що за результатами біологічного скринінгу перевищують показники референс-препаратів і рекомендовані автором для поглибленого вивчення.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій дисертації, їх достовірність

Отримані автором результати не викликають сумніву, дослідження проводилися на метрологічно повіреній апаратурі, про що свідчать відповідні висновки.

Для одержання сполук використовувались загальноприйняті методи органічного синтезу. Для оцінки характеристик реакцій, визначення чистоти та структури синтезованих речовин застосовані сучасні аналітичні методи, такі як ^1H ЯМР- та ІЧ-спектроскопії, елементний аналіз та хромато-мас-спектрометрія. Крім того, в роботі використане комп'ютерне моделювання та віртуальний скринінг, що передбачало використання передового програмного забезпечення та веб-сервісів. Результати фармакологічних випробувань наведені із урахуванням статистичних коефіцієнтів, що отримані із застосуванням актуальних біостатистичних методів у програмах Statistica for Windows та Microsoft Excel. Усі наукові твердження й висновки автор дисертації надійно підтвердив теоретичними та експериментальними даними.

Висновки з окремих розділів і загальні висновки є логічними і побудовані на отриманих результатах досліджень. У процесі роботи автор дотримувався принципів наукової доброчесності. Усі завдання, поставлені в дослідженні, були виконані повністю, на високому науковому рівні.

Оцінка змісту, оформлення та обсягу дисертації, зауваження щодо оформлення

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

Дисертація викладена на 215 сторінках друкованого тексту формату А4, з яких 171 сторінка займає основний текст.

Глибокий аналіз дисертації показав, що перший розділ, який присвячений огляду літератури, вирізняється високим рівнем змістовності та охоплює значну кількість матеріалів із вітчизняних і закордонних джерел.

Автор ретельно дослідив наукові публікації, зосередившись на методах синтезу, біологічній активності та перспективі створення лікарських засобів на основі похідних 1,2,4-тріазол-3-тіонів, опублікованих за останні п'ять років. Завдяки цьому аналізу була чітко сформульована мета та визначені завдання дослідження.

Другий розділ описує синтез вихідних сполук, зокрема 5-(2,4- і 3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-тіонів, за класичною методикою. У ньому детально розглянуто алкілування означених речовин галогеналканами в метанолі за наявності еквімолярної кількості луку. Також проаналізовано реакцію галогенонітрилів із зазначеними 1,2,4-тріазол-3-тіонами в лужно-спиртовому середовищі за умов нетривалого нагрівання. У цьому ж розділі описано синтез ацетатної, пропанової та бензойної кислот двома методами. Перший метод передбачає реакцію 1,2,4-тріазол-3-тіонів із монохлорацетатною кислотою в лужному середовищі з використанням суміші води та диметилформаміду. Другий метод полягає у взаємодії синтезованих ацетато-, пропано- і бензонітрилів із хлоридною кислотою у водному середовищі.

Третій розділ присвячено модифікації відповідних карбонових кислот через синтез естерів, органічних і неорганічних солей. Оптимізовано умови реакцій між альдегідами та 4-аміно-2-((5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)бензонітрилами для отримання відповідних іліденів. Також описано синтез 2-((5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)піридин-3-амінів і їх подальшу модифікацію із застосуванням ізотіоціанатів (амонію, метилу, фенілу та 2-метоксифенілу) в 1,4-діоксані, що дозволило отримати відповідні тіосечовини. Ідентичність та структура синтезованих речовин надійно підтверджені сучасними фізико-хімічними та інструментальними методами аналізу.

Четвертий розділ містить результати досліджень похідних 5-(2,4- та 3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-тіонів за методами *in silico*, *in vitro* та *in vivo*. Зокрема, за допомогою *in silico* були визначені фармакодинамічні та

фармакокінетичні параметри, а також дескриптори, що дозволили попередньо оцінити фармакологічний профіль нових сполук. Автором успішно виділено серед синтезованих речовин ті, які проявляють антиоксидантну, антигіпоксичну та цукрознижувальну активність.

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) у роботі слід детальніше конкретизувати основну мету дослідження. Наприклад, необхідно вказати, які саме механізми антигіпоксичної або цукрознижувальної дії планувалося дослідити, і як це пов'язано з хімічною структурою похідних тріазол-3-тіонів;

2) літературний огляд може бути доповненим інформацією про сучасні тенденції у пошуку антигіпоксиків та цукрознижувальних агентів. Наприклад, можна додати більше інформації про біомішені та механізми дії вже відомих сполук у цьому напрямку;

3) бажано детальніше описати використані *in silico* методи, наприклад, які конкретні дескриптори чи алгоритми були обрані для оцінки фармакологічної активності, і чому. Це допоможе продемонструвати прозорість і наукову валідність цього етапу роботи;

4) якщо дослідження *in vivo* є обмеженими, слід вказати, які саме аспекти фармакологічної дії ще залишаються недослідженими, і запропонувати напрямки для подальших експериментів.

В рамках наукової дискусії хотілося б, щоб дисертант відповів на таке запитання: які існуючі антигіпоксичні та цукрознижувальні препарати найбільш близькі за механізмом дії до синтезованих вами сполук?

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

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

Разом із науковим керівником, Каплаушенком Андрієм Григоровичем, дисертант визначив основну концепцію дослідження, його мету та завдання. У процесі виконання роботи Довбня Д. В. самостійно провів патентно-інформаційний пошук, здійснив аналіз і систематизацію наукових джерел, спланував і виконав експериментальну частину, синтезував нові похідні 1,2,4-тріазолу та підтвердив їх хімічну структуру, а також інтерпретував отримані результати, пов'язані з біологічною активністю похідних 5-(2,4- та 3,4-диметоксифеніл)-3H-1,2,4-тріазол-3-тіонів.

У публікаціях за темою дисертації у співавторстві, дисертант відіграв ключову роль у зборі, аналізі й обробці результатів, написанні основного тексту та формулюванні висновків. Наукові положення дисертації, висновки та практичні рекомендації були обговорені та узагальнені разом із науковим керівником.

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

У ході ретельного аналізу матеріалів дисертації було підтверджено, що академічний плагіат чи самоплагіат у роботі відсутні, також не виявлено жодних фактів фабрикації або фальсифікації даних. Представлені матеріали відзначаються високим рівнем оригінальності, що підтверджує їхній авторський характер і творчий внесок дисертанта, відповідаючи принципам наукової доброчесності.

Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження в практиці

Методи синтезу похідних 5-(2,4- та 3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-тіонів, розроблені дисертантом, мають потенціал для практичного використання в наукових лабораторіях, які займаються розробкою активних фармацевтичних субстанцій. Запропонована методологія планування, дизайн, алгоритми та стратегія пошуку біологічно активних сполук можуть бути адаптовані та вдосконалені для ефективного застосування в роботі різних наукових колективів.

Висновок

Дисертаційна робота Довбні Дмитра Віталійовича на тему: «Пошук антигіпоксантів та цукрознижуючих агентів серед похідних 5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-тіонів» 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 біоактивних речовин у групі заміщених 1,2,4-тріазолів.

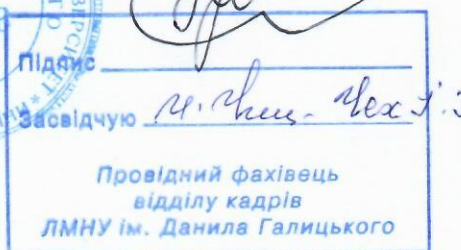
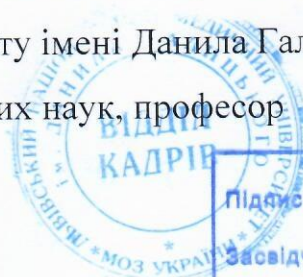
Виходячи з актуальності, за об'ємом та рівнем досліджень, наукової новизни результатів, теоретичної та практичної цінності одержаних даних, об'єктивності та обґрунтованості висновків, беручи до уваги особистий внесок здобувача, дисертаційна робота Довбні Д. В. на тему: «Пошук

антигіпоксантив та цукрознижуючих агентів серед похідних 5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3H-1,2,4-тріазол-3-тіонів» 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 12.01.2022 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».

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: 16:39:36 27.01.2025

Назва файлу з підписом: Vidguk_oponenta_prof_Drapak_Довбдня.pdf.asice

Розмір файлу з підписом: 3.5 МБ

Перевірені файли:

Назва файлу без підпису: Vidguk_oponenta_prof_Drapak_Довбдня.pdf

Розмір файлу без підпису: 3.7 МБ

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): 16:39:29 27.01.2025

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

Серійний номер: 382367105294AF97040000005EC92900C8186D03

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: 2024.10.24 15:00