

ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА

завідувача кафедри загальної хімії Національного фармацевтичного університету, доктора фармацевтичних наук, професора **Колісника Сергія Вікторовича** на дисертаційну роботу **Довбні Дмитра Віталійовича** на тему: **«Пошук антигіпоксантив 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 теми дисертаційної роботи

Захворювання, пов'язані з порушеннями обміну речовин, зокрема цукровий діабет та стани, що супроводжуються гіпоксією, займають провідне місце серед медико-біологічних проблем сучасності. Ці патології характеризуються високою поширеністю, значним соціально-економічним впливом, а також суттєвим зниженням якості життя пацієнтів. Одним із ключових напрямів боротьби з цими станами є розробка нових ефективних фармакологічних засобів, які можуть забезпечити комплексний вплив, поєднуючи антигіпоксичну та цукрознижувальну активність.

Похідні 1,2,4-тріазолу, зокрема 5-(2,4- та 3,4-диметоксифеніл)-3H-1,2,4-тріазол-3-тіони, є перспективними об'єктами досліджень завдяки своїй структурній різноманітності, здатності до хімічної модифікації та відомій біологічній активності. Вивчення цих сполук дозволяє знайти нові підходи до терапії метаболічних порушень, спрямовані на зменшення гіпоксії тканин, корекцію гіперглікемії та попередження ускладнень, пов'язаних із цими станами.

Ураховуючи сучасні тенденції у створенні лікарських засобів, особливого значення набуває застосування раціонального дизайну біологічно активних молекул, що базується на *in silico* прогнозуванні, *in vitro* скринінгу та *in vivo* оцінці активності. Такий підхід забезпечує можливість цілеспрямованого пошуку сполук із заданими фармакологічними властивостями, зменшуючи час і ресурси, необхідні для розробки нових препаратів.

Отже, дослідження, спрямовані на пошук антигіпоксантів та цукрознижувальних агентів серед похідних 5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-тіонів, є актуальними як з точки зору фундаментальної науки, так і з позиції практичної медицини, адже вони створюють передумови для розробки нових безпечних і високоефективних 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 високоефективної 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)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-тіонів, здійснено їх первинну стандартизацію.

Наукова новизна одержаних результатів

Дисертаційне дослідження, яке підтверджується патентом України на винахід №124516, є новаторським у своїй сфері. У рамках роботи були здійснені комплексні дослідження *in silico*, *in vitro* та *in vivo*, що сприяло створенню нових біологічно активних сполук серед похідних 5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-тіонів.

Аналізуючи фізико-хімічні та біологічні властивості синтезованих сполук і встановлюючи закономірності між їх структурою та біологічною активністю, автор визначив перспективні напрямки для подальших хімічних модифікацій. У результаті роботи виконано синтез 92 нових похідних 5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-тіонів за оптимальними умовами, що дозволило систематизувати їх фізико-хімічні властивості та біологічну активність. Окремо було виділено низку сполук, які демонструють потенціал для поглиблених фармакологічних досліджень.

Вперше здійснено *in silico* аналіз біодоступності та фармакокінетичних характеристик цих похідних, зокрема через методи ADME-аналізу та молекулярного докінгу. Такий підхід дозволив оцінити доцільність пошуку біоактивних сполук серед цього ряду похідних.

Результати комп'ютерного моделювання, біологічного та фармакологічного скринінгу продемонстрували взаємозв'язок між структурою молекул і їх біологічною активністю. Окрім цього, були визначені найбільш перспективні напрямки для хімічних перетворень, які можуть привести до розробки біологічно активних субстанцій із високим терапевтичним потенціалом.

Теоретичне значення результатів дослідження

Результати роботи автора мають вагоме значення для фармацевтичної, медичної, органічної хімії та прикладної фармакології. Використані в дослідженні сучасні *in silico* підходи дали змогу значно скоротити або навіть повністю уникнути використання лабораторних тварин у експериментах. Комплексні дослідження, включаючи встановлення взаємозв'язку між

структурою молекул і їхньою біологічною активністю, створили міцну теоретичну основу для спрямованого синтезу нових сполук із високим терапевтичним потенціалом.

У межах роботи вдосконалено методики синтезу органічних сполук, виконано детальний аналіз їхніх ^1H ЯМР-, ІЧ- та хромато-мас-спектрів, що може стати корисним інструментом для науковців, які працюють над створенням нових біомолекул. Отримані автором висновки відкривають нові перспективи у розвитку хімії органічного синтезу та цілеспрямованої фармацевтичної розробки.

Практичне значення отриманих результатів

У процесі експериментальних досліджень, спрямованих на створення похідних 5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-тіонів, було рекомендовано цинк 2-((5-(3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетат для подальшого вивчення завдяки його значній здатності знижувати рівень цукру в крові. Для цієї сполуки розроблено та апробовано методику синтезу у напівпромислових масштабах. Також створено проекти технічних умов на готовий продукт і «Методів контролю якості» (МКЯ), які охоплюють основні характеристики, способи ідентифікації, кількісного визначення активного компонента та супутніх домішок, а також визначають умови зберігання та термін придатності продукту.

Практичне значення дисертаційної роботи полягає у створенні методик синтезу похідних 5-(2,4- і 3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-тіонів, які можуть стати корисними для дослідників у галузях органічної, медичної та фармацевтичної хімії, сприяючи появі нових біологічно активних сполук.

Дослідження доповнило бібліотеку спектрів ІЧ-, ^1H ЯМР- та ВЕРХ-МС, для зазначених похідних, що розширює можливості науковців у процесі ідентифікації та характеристики органічних сполук.

У рамках роботи здійснено онлайн-прогноз гострої токсичності для 93 отриманих сполук і вивчено фармакологічну активність більшості з них, серед яких 12 продемонстрували високі показники біологічної активності.

Встановлено закономірності впливу замісників у положеннях C₃ і C₄ ядра 1,2,4-тріазолу на їх біологічну активність. Отримані результати можуть стати основою для розробки нових фармакологічно активних лікарських засобів.

Результати роботи впроваджено в науковий і навчальний процес кафедр: загальної, біонеорганічної, фізикоїдної хімії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького; фармацевтичного управління, технології ліків та фармакогнозії ІФНМУ; 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.

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

Дослідження здійснено згідно сучасних методик. Висновки та наукові положення роботи сформульовані відповідно до встановлених стандартів, їх обґрунтування є переконливим, достовірним та логічно випливає з представленого матеріалу.

Використання сучасних методів фізико-хімічного аналізу, комп'ютерного моделювання результатів біологічної активності, а також впровадження одержаних даних в науково-освітній процес закладів вищої освіти, підтверджують достовірність та практичну значимість наукових результатів та висновків у дисертаційній роботі.

Структура та унікальність синтезованих речовин були надійно підтверджені за допомогою хімічних та інструментальних методів аналізу.

Використання результатів віртуального прогнозування дозволило відібрати перспективні структури для подальших досліджень.

Усі наукові положення та висновки ґрунтуються на одержаних теоретичних та експериментальних даних, виконані завдання відповідають

вимогам наукової доброчесності. Результати віртуальних, біологічних та фармакологічних досліджень дозволили визначити оптимальні напрямки дослідження та значно скоротити обсяг експериментальних досліджень.

Оцінка змісту, оформлення та обсягу дисертації, зауваження щодо оформлення

Наукова робота Довбні Д. В. виконана у відповідності до чинних стандартів МОН України. Дисертація включає анотації українською та англійською мовами, які стисло й точно відображають ключові результати дослідження, акцентуючи на науковій новизні та практичній значущості.

Документ займає 215 сторінок формату А4, із яких 171 сторінка відведена для основного тексту. Перший розділ, присвячений огляду літератури, демонструє високий рівень інформативності, охоплюючи широкий спектр матеріалів з українських і зарубіжних джерел. У ньому проаналізовано наукові публікації останніх п'яти років, що стосуються методів синтезу, біологічної активності та перспектив створення лікарських засобів на основі похідних 1,2,4-тріазол-3-тіонів. Результатом цього огляду стало чітке формулювання мети та завдань дослідження.

Другий розділ присвячений синтезу вихідних речовин, включаючи 5-(2,4- та 3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-тіони, виконаному за класичними методиками. У ньому докладно описано алкілювання цих сполук галогеналканами у метанолі за участі еквімолярної кількості лугу, а також реакції з галогенонітрилами в лужно-спиртовому середовищі при нетривалому нагріванні. Окрім того, наведено дві методики синтезу ацетатної, пропанової та бензойної кислот: перша передбачає взаємодію 1,2,4-тріазол-3-тіонів із монохлорацетатною кислотою у водно-диметилформамідному середовищі, а друга реакцію синтезованих нітрilів із хлоридною кислотою.

У третьому розділі описано модифікацію отриманих карбонових кислот через синтез естерів і солей. У ньому оптимізовано умови реакцій альдегідів із 4-аміно-2-((5-(2,4- або 3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)бензонітрилами для отримання відповідних іліденів. Також розглянуто

синтез піридин-3-амінів із подальшою модифікацією ізотіоціанатами (амонію, метилу, фенілу та 2-метоксифенілу), що дозволило отримати відповідні тіосечовини. Структури синтезованих речовин підтверджені сучасними фізико-хімічними методами.

Четвертий розділ зосереджений на дослідженні синтезованих похідних 1,2,4-тріазол-3-тіонів за методиками *in silico*, *in vitro* та *in vivo*. Методами *in silico* визначено фармакодинамічні й фармакокінетичні характеристики, а також дескриптори, які дозволили оцінити фармакологічний потенціал сполук. Серед них виділено речовини з антиоксидантною, антигіпоксичною та цукрознижувальною активністю.

Висновки побудовані на фактичних даних, узагальнюють результати досліджень і підтверджують досягнення мети. Список літератури оформлений відповідно до вимог, а рівень публікацій відповідає стандартам Міністерства освіти і науки України.

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

1) бажано детальніше обґрунтувати використання статистичних методів, особливо для оцінки біологічної активності, щоб підкреслити достовірність отриманих результатів;

2) обрані методи *in vitro* та *in vivo* досліджень потребують більш детального пояснення їхньої відповідності поставленим завданням. Також варто зазначити, чи були вони перевірені на валідність для таких типів сполук;

3) варто додатково пояснити, чому саме показники гострої токсичності були обрані для аналізу токсикологічного профілю, та розглянути можливість оцінки хронічної токсичності синтезованих речовин.

В рамках наукової дискусії хотілося б, щоб дисертант відповів на таке запитання: які напрямки подальших досліджень ви вважаєте найбільш перспективними для розробки нових лікарських засобів на основі синтезованих сполук?

Повнота викладення основних результатів дисертації в опублікованих працях

За результатами дисертації опубліковано 16 робіт, які повністю відображають її основний зміст. Серед них – 5 статей у фахових наукових виданнях, зокрема 2 статті в журналах, що індексуються у наукометричних базах Web of Science та Scopus і мають кватилі Q2 та Q3. Також отримано патент України на винахід і підготовлено 10 тез доповідей.

Дисертаційна робота відповідає всім встановленим вимогам, містить детальний огляд ключових положень, наукових висновків і практичних рекомендацій. Матеріал роботи логічно структурований, викладено науково-послідовно та чітко.

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

Разом із науковим керівником, Каплаушенком Андрієм Григоровичем, дисертант визначив основну ідею дослідження, його мету та завдання. У ході роботи Довбня Дмитро Віталійович самостійно здійснив патентно-інформаційний аналіз, систематизував наукову літературу, розробив план експериментів і реалізував їх. Він здійснив синтез нових похідних 1,2,4-тріазолу, підтвердив їхню хімічну будову та проаналізував результати досліджень, що стосуються біологічної активності сполук 5-(2,4- та 3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-тіонів.

У спільних публікаціях за темою дисертації дисертант виконував провідну роль, відповідаючи за збір, аналіз і обробку даних, написання основного тексту й формулювання висновків. Усі наукові положення, висновки та практичні рекомендації були узгоджені та узагальнені у співпраці з науковим керівником.

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

Після детального вивчення матеріалів дисертації встановлено, що в роботі не зафіксовано академічного плагіату чи самоплагіату, а також відсутні будь-які ознаки фабрикації або фальсифікації даних. Подані результати відзначаються значною оригінальністю, що підтверджує авторський внесок дисертанта та його творчий підхід, повністю відповідаючи нормам і принципам наукової доброчесності.

Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження в практиці

Розроблені дисертантом методики синтезу похідних 5-(2,4- та 3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-тіонів мають значний потенціал для впровадження в роботу наукових лабораторій, що займаються створенням активних фармацевтичних субстанцій. Запропоновані підходи до планування, дизайну, алгоритмів і стратегії пошуку біологічно активних сполук можуть бути гнучко адаптовані, вдосконалені та використані у дослідницькій діяльності різних наукових груп.

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» являє собою завершену наукову працю, що містить обґрунтовані висновки та новаторські результати. Загалом, дослідження спрямоване на вирішення важливого науково-практичного завдання – цілеспрямований пошук біологічно активних сполук у ряду 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 антигіпоксантів та цукрознижуючих агентів серед похідних 5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3*H*-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 хімії
Національного фармацевтичного
університету, доктор фармацевтичних
наук, професор



Сергій КОЛІСНИК

Підпис проф. С. Колісника підтверджує

Начальник відділу кадрів Національного
фармацевтичного університету



Орина ПРИСІЧ

Онлайн сервіс створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

ПРОТОКОЛ
створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

Дата та час: 09:20:22 30.01.2025

Назва файлу з підписом: _Відгук С. В. Колісник.pdf.p7s
Розмір файлу з підписом: 560.2 КБ

Перевірені файли:

Назва файлу без підпису: _Відгук С. В. Колісник.pdf
Розмір файлу без підпису: 542.9 КБ

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

Підписувач: КОЛІСНИК СЕРГІЙ ВІКТОРОВИЧ

П.І.Б.: КОЛІСНИК СЕРГІЙ ВІКТОРОВИЧ

Країна: Україна

РНОКПП: 2354413676

Організація (установа): ФІЗИЧНА ОСОБА

Час підпису (підтверджено кваліфікованою позначкою часу для підпису від Надавача): 09:20:19
30.01.2025

Сертифікат виданий: КНЕДП АЦСК АТ КБ "ПРИВАТБАНК"

Серійний номер: 5E984D526F82F38F040000008D5A3001A6811A05

Алгоритм підпису: ДСТУ 4145

Тип підпису: Удосконалений

Тип контейнера: Підпис та дані в одному файлі (CAAdES enveloped)

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

Сертифікат: Кваліфікований

Версія від: 2024.10.24 15:00