

ЗАТВЕРДЖУЮ



Ректор Запорізького державного
медичного університету, д. мед. н.,
професор  Колесник Ю. М.

12

2022 р.

ВИТЯГ

з протоколу фахового семінару професорсько-викладацького складу кафедр фармацевтичної, органічної і біоорганічної хімії; аналітичної хімії; фізколоїдної хімії; біологічної хімії; природничих дисциплін для іноземних студентів та токсикологічної хімії; фармакогнозії, фармакології та ботаніки; управління і економіки фармації; технології ліків; медичної та фармацевтичної інформатики і новітніх технологій; клінічної фармації, фармакотерапії, фармакогнозії та фармацевтичної хімії; управління і економіки фармації та фармацевтичної технології Запорізького державного медичного університету від 01 грудня 2022 року.

ПРИСУТНІ:

д.фарм.н., проф. Панасенко О. І., д.фарм.н., проф. Рижов О. А., д.б.н., проф. Тржецинський С. Д., д.фарм.н., проф. Васюк С. О., д.фарм.н., проф. Гладишев В. В., д.фарм.н., проф. Бушуєва І. В., д.фарм.н., проф. Каплаушенко А. Г., д.фарм.н., проф. Кучеренко Л. І., д.фарм.н., проф. Парченко В. В., д.фарм.н., проф. Одинцова В. М., д.мед.н., проф. Крайдашенко О. В., д.мед.н., проф. Білай І. М., д.фарм.н., доц. Іванченко Д. Г., д.фарм.н., доц. Бурлака Б. С., д.фарм.н., проф. Ткаченко Н. О., д.фарм.н., доц. Щербина Р. О., д.фарм.н., доц. Гоцуля А. С., к.фарм.н., доц. Кремзер О. А., к.фарм.н., доц. Коржова А. С., к.фарм.н., доц. Куліш С.М., к.фарм.н., доц. Сафонов А. А., к.х.н. Карпенко Ю. В.

Усього присутніх – 23 особи.

ГОЛОВА: професор кафедри фармакогнозії, фармакології та ботаніки Запорізького державного медичного університету, д.фарм.н., професор Одинцова В. М.

СЕКРЕТАР: доцент кафедри аналітичної хімії Запорізького державного медичного університету, к.фарм.н., доцент Коржова А. С.

ПОРЯДОК ДЕННИЙ: Обговорення дисертаційної роботи к.фарм.н., доцента кафедри клінічної фармації, фармакотерапії, фармакогнозії та фармацевтичної хімії Бігдана Олексія Антоновича на тему «Синтез, хімічна модифікація та біологічні властивості 3-,4-,5-тризаміщених-1,2,4-триазол-3-тіонів», запропонованої до захисту на здобуття наукового ступеня доктора фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.02 – фармацевтична хімія та фармакогнозія.

Тема дисертації затверджена на засіданні Вченої ради ЗДМУ (протокол № 12 від 21.06.2018 р.).

РЕЦЕНЗЕНТИ: Завідувач кафедри фармацевтичної, органічної і біоорганічної хімії, д.фарм.н., професор Кучеренко Л. І., завідувач кафедри технології ліків д.фарм.н., професор Гладишев В. В., в.о. завідувача кафедри біологічної хімії, д.фарм.н., доцент Іванченко Д. Г.

СЛУХАЛИ: доцента кафедри клінічної фармації, фармакотерапії, фармакогнозії та фармацевтичної хімії Бігдана Олексія Антоновича, який викладав основні положення дисертаційної роботи протягом 20 хв.

Здобувачу поставили запитання: д.фарм.н., проф. Панасенко О. І., д.фарм.н., проф. Рижов О. А., д.б.н., проф. Тржецинський С. Д., д.фарм.н., проф. Бушуєва І. В., д.фарм.н., проф. Одинцова В. М., д.мед.н., проф. Крайдашенко О. В., д.мед.н., проф. Білай І. М., д.фарм.н., доц. Бурлака Б. С., к.фарм.н., доц. Кремзер О. А., д.фарм.н., доцент Гоцуля А. С.

Перелік питань:

1. Ви пропонуєте оригінальний метод отримання естерів із застосуванням дициклогексакарбодііміду! В чому полягає особливість цього методу і як Ви її використовували у Ваших умовах? (к.фарм.н., доц. Кремзер О. А.)
2. Для якого саме виду тварин Ви пропонуєте використання сполуки-лідера згідно розробленого ТУ? (д.фарм.н., проф. Бушуєва І. В.)
3. Охарактеризуйте залежність «структурно-біологічна дія» для похідних в ряду 1,2,4-триазолів при дослідженні antimікробної активності. Чи

впливало введення атому флуору в фенільний замісник на активність? (д.фарм.н., проф. Одинцова В. М.)

4. В чому полягає вплив похідних 1,2,4-триазолів на ріст та врожайність сорго зернового? Чи порівнювали Ви результати з закордонними аналогічними дослідженнями? (д.б.н., проф. Тржецинський С. Д.)

5. В якій лікарській формі Ви плануєте застосовувати потенційні препарати? (д.фарм.н., доц. Бурлака Б.С.)

6. Щодо статистичної обробки результатів дослідження гострої токсичності. Яку модель Ви використовували і наскільки вона ефективна? (д.фарм.н., проф. Рижов О. А.)

7. В чому полягають особливості гетероциклізації [1,2,4]триазол[3,4-b][1,3,4]тіадіазолів? Чи впливає нагрівання на утворення продукту? (д.фарм.н., доцент Гоцуля А. С.)

8. Як Вами було розраховано значення IC₅₀ для інгібування *Micobacterium. bovis* та чи Ви порівнювали з відомим протитуберкульозним препаратом Ізоніазидом? (д.мед.н., проф. Білай І. М.)

9. Чи буде лікарський препарат на основі активного фармацевтичного інгредієнта, Вашої потенційної лідер-сполуки конкурентоспроможним на ринку з огляду достатньої кількості конкурентів в даному сегменті? (д.мед.н., проф. Крайдашенко О. В.)

10. Чи впливає розчинник на таутомерні переходи у Ваших квантово-хімічних розрахунках? (д.фарм.н., проф. Панасенко О. І)

На всі питання присутніх доповідачам були дані обґрунтовані та змістовні відповіді, які задовольнили запитуючих та присутніх.

В обговоренні прийняли участь рецензенти та науковці університету, які зазначили актуальність та науково-практичну значимість наукового дослідження, дали задовільну оцінку дисертаційної роботи та рекомендували її до офіційного захисту.

В результаті обговорення доповіді здобувача Бігдана Олексія Антоновича та виступів співробітників ЗДМУ на спільному фаховому семінарі професорсько-викладацького складу кафедр фармацевтичної, органічної і біоорганічної хімії; аналітичної хімії; фізколоїдної хімії; біологічної хімії; природничих дисциплін для іноземних студентів та токсикологічної хімії;

фармакогнозії, фармакології та ботаніки; управління і економіки фармації; технології ліків; медичної та фармацевтичної інформатики і новітніх технологій; клінічної фармації, фармакотерапії, фармакогнозії та фармацевтичної хімії; управління і економіки фармації та фармацевтичної технології Запорізького державного медичного університету прийнято наступний висновок:

ВИСНОВОК

**про наукову новизну, теоретичне та практичне значення
результатів докторської дисертації Бігдана Олексія Антоновича на тему
«Синтез, хімічна модифікація та біологічні властивості 3-,4-,5 три-
заміщених-1,2,4-триазол-3-тіонів»**

Актуальність теми

Лідером серед різноманітної кількості біологічно активних речовин на сьогодні залишаються похідні 1,2,4-триазолу. Протягом багатьох десятиліть цей клас гетероциклічних сполук привертає увагу фахівців не лише фармацевтичної галузі. Загальновідомим фактом є висока біологічна активність сполук, утворених поєднанням ядра 1,2,4-триазолу та різних функціональних замісників. Незначна токсичність, реакційна здатність та висока біологічна активність похідних 1,2,4-триазолу робить цей клас сполук дуже привабливим. За останні п'ять років в Україні було зареєстровано цілу серію нових ліків та добрив, діючими речовинами яких є похідні 1,2,4-триазолу. Все це у комплексі вказує на те, що подальші дослідження нових заміщених 1,2,4-триазолу є перспективними, мають як теоретичний, так і практичний інтерес.

Використовуючи як об'єкти подальших наукових досліджень 3-,4-,5-тризаміщені-1,2,4-триазол-3-тіони, можна отримати ряд нових унікальних сполук, перспективних для створення нових оригінальних лікарських препаратів. Також актуальність обраного напряму досліджень підтверджується проведеним літературним оглядом сучасних джерел щодо нових похідних 1,2,4-триазолу.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертаційна робота виконана відповідно до плану НДР Запорізького державного медичного університету за темою «Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості 3,4-дизаміщених 3(5)-тіо-1,2,4-триазолу з антиоксидантною, антигіпоксичною, антимікробною, кардіо- та гепатопротекторною дією» (№ держреєстрації 0118U007143) та плану держбюджетної НДР (№ держреєстрації 0120U101649) за темою «Синтез, модифікація та дослідження властивостей похідних 1,2,4-триазолу з метою створення антимікробного лікарського засобу» відповідно до пріоритетного напрямку «Конструювання та технології створення нових лікарських засобів на основі спрямованого дизайну біологічно активних речовин та використання наноматеріалів».

Особистий внесок здобувача

Дисертаційна робота є самостійно виконаним дослідженням автора. У ході роботи над дисертацією особисто автором проаналізовано та узагальнено наявні методи синтезу та біологічна дія в ряду 1,2,4-триазолів, визначена мета дослідження, шляхи її реалізації, планування та виконання експериментальної частини роботи, проведена статистична обробка й узагальнення одержаних результатів, формулювання основних положень та висновків, які захищаються. Автором дисертаційної роботи особисто проведено синтез сполук ряду 3-,4-,5-тризаміщених-1,2,4-триазол-3-тіонів, які містять як типові фармакофори залишки ароматичних, аліфатичних та гетероцикліческих фрагментів, інтерпретовано та описано результати фізико-хімічних та біологічних досліджень.

Розроблені та визначені науково-методичні підходи щодо стратегії синтезу, підтвердження будови та біологічної дії похідних 4-R-5-(морфолінометил)-3-тіо-1,2,4-триазолів.

Ступінь обґрунтування і достовірність наукових положень, висновків та практичних впроваджень

Достовірність первинних матеріалів докторської дисертації перевірила комісія, яка була створена за наказом ректора № 509 від 22.12.2021 року «Про склад комісії з перевірки первинної науково-дослідної документації ЗДМУ», головуючий – д.мед.н., професор Усачова О. В., секретар – д.б.н., доцент

Павлов С. В., член комісії: д.фарм.н., професор Васюк С. О., головний метролог Марченко С. М. Всі документи оформлені згідно існуючих вимог, первинна документація за обсягом та характером досліджень повністю відповідає даним, наведеним в дисертаційній роботі, робота виконана на повіреній дослідницькій апаратурі.

Наукова новизна одержаних результатів

Вперше синтезовані нові біологічно активні речовини, які проявляють протимікробну, протигрибкову, діуретичну, актопротекторну, протисудомну, протизапальну активності, позитивно впливають на ріст, розвиток та врожайність сорго зернового в польових умовах, проявляючи при цьому низьку токсичність. При виконанні хімічної частини досліджень було одержано близько 250 сполук – 3-,4-,5-тризаміщені-1,2,4-триазол-3-тіонів, будова та індивідуальність яких підтверджена сучасними фізико-хімічними методами аналізу. Розроблені препаративні способи одержання нових S-похідних 1,2,4-триазол-3-тіону із залишками фрагментів аліфатичних, ароматичних та гетероциклічних замісників, які захищено патентами України.

Використовуючи комп’ютерний прогноз, обрано напрям синтетичних випробувань та прораховані синтетичні можливості нових похідних 1,2,4-триазолу. Дослідження сольватаційних ефектів похідних 1,2,4-триазолу дало змогу проаналізувати їхній вплив на таутомерію, кислотність, геометрію, характеристики електронного розподілу та інші властивості 1,2,4-триазолів та їхніх тіоаналогів. Здійснено реакції 3-,4-,5-тризаміщених-1,2,4-триазол-3-тіонів з галогеналканами, галогенарилами, дібромпропаном, дібромбутаном, галогенспиртами, хлорангідридами кислот, для 2-((4-R₁-5-(тіофен-3-ілметил)-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)-1-арилетанонів вивчено відновлення кето-групи.

Синтезовано ряд нових 2-((5-R₁-5-(тіофен-3-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)метил-, етил-, арилетилацетатів, 3-(R-дисульфаніл)-5-(4-R₁)-4-метил-4H-1,2,4-триазолів, отримано нові 2-[5-(2-,3-,4-фторфеніл)-4-(метил-,аміно)-1,2,4-триазол-3-ілтіо]ацетатні кислоти, їх солі, естери, аміди та гідразид. Деякі 5-(2-,3-фторфеніл)-4-((арил-, гетерил)іліден)аміно-1,2,4-триазол-3-тіоли піддано відновленню. Вперше досліджено циклізацію 5-(2-,3-фторфеніл)-4-аміно-1,2,4-триазол-3-тіолів у присутності арил-, гетерилкарбонових кислот, отримано ряд нових 3-(2-,3-фторфеніл)-6-R₁-[1,2,4]триазол[3,4-

b][1,3,4]тіадіазолів, 3-(2-фтор-феніл,3-фторфеніл)-6-R₂-7H[1,2,4]триазоло[3,4-b][1,3,4]тіадіазинів та 4-аміно-2-((R₁,R₂-аміно)метил)-5-((2-,3-,4)-флуорофеніл)-2,4-дигідро-3H-1,2,4-триазол-3-тіонів. Будова та індивідуальність отриманих сполук у всіх випадках підтверджена за допомогою сучасних фізико-хімічних методів аналізу.

Запропоновано дві «сполуки-лідери», для яких поглиблено досліджено параметри токсичності, протимікробної активності, проаналізовані зміни з боку гістологічної структури внутрішніх органів, доведено позитивний вплив на біохімічні показники і масові коефіцієнти внутрішніх органів тварин.

Для 3-(3-флуорофеніл)-6-(4-метоксифеніл)-7H-[1,2,4]-триазоло-[3,4-b][1,3,4]-тіадіазину розроблено та затверджено проект методів контролю якості та технічні умови, що свідчить про новизну та пріоритет досліджень.

Наукова новизна дисертаційної роботи підтверджена 2 патентами України на біологічно активні речовини. (Патент на винахід 120228 Україна, МПК C07D 249/00, C07D 285/00, A61K 31/00, A61P 31/06. 3-(3-Флуорофеніл)-6-(4-метоксифеніл)-7H-[1,2,4]триазоло[3,4-b][1,3,4]тіадіазін, що проявляє протитуберкульозну активність та патент на корисну модель 136346 Україна, МПК C07D 249/00, C07D 285/00, A61K 31/00, A61P 31/06. Морфоліній 2-((5-(3-флуорофеніл)-4-аміно-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетат, що проявляє рістстимулючу активність).

Теоретичне та практичне значення результатів дослідження

Розроблені препаративні методи синтезу 3-тіопохідних 3-, 4-, 5-заміщених-1,2,4-триазол-3-тіонів, синтезовано ряд нових 2-((5-R₁-5-(тіофен-3-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)метил-, етил-, арилетилацетатів, 3-(R-дисульфаніл)-5-(4-R₁)-4-метил-4H-1,2,4-триазолів, отримано нові 2-[5-(2-,3-,4-фтор-феніл)-4-(метил-, аміно)-1,2,4-триазол-3-ілтіо]ацетатні кислоти, їх солі, естери, аміди та гідразид. Деякі 5-(2-,3-фторфеніл)-4-((арил-, гетерил)іліден)аміно-1,2,4-триазол-3-тіоли піддано відновленню. Вперше досліджено циклізацію 5-(2-,3-фторфеніл)-4-аміно-1,2,4-триазол-3-тіолів при наявності арил-, гетерилкарбонових кислот, отримано ряд нових 3-(2-,3-фторфеніл)-6-R₁-[1,2,4]триазол[3,4-b][1,3,4]тіадіазолів, 3-(2-фторфеніл, 3-фторфеніл)-6-R₂-7H[1,2,4]триазоло[3,4-b][1,3,4]тіадіазинів та 4-аміно-2-((R₁, R₂-аміно)метил)-5-((2-,3-,4)-флуорофеніл)-2,4-дигідро-3H-1,2,4-триазол-3-

тіонів, які можуть бути використані розробниками лікарських препаратів та науковцями в галузі органічного синтезу і аналізу.

Результати біологічного скринінгу, закономірності зв'язку «будова-дія» та експериментально-теоретичні висновки використовуються в наукових дослідженнях та навчально-методичному процесі ряду медичних, фармацевтичних, ветеринарних закладів вищої освіти України: Національний фармацевтичний університет (м. Харків), ДНДКІ Ветеринарних препаратів та кормових добавок (м. Львів), Дніпропетровський державний аграрно-економічний університет (м. Дніпро), Львівський національний університет ветеринарної медицини та біотехнології ім. С. З. Гжицького (м. Львів), Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького (м. Львів), Полтавська державна аграрна академія (м. Полтава).

Розроблена та затверджена нормативно-технічна документація на 3-(3-флуорофеніл)-6-(4-метоксифеніл)-7Н-[1,2,4]-триазоло-[3,4-*b*][1,3,4]тіаді-азин (МКЯ, ТУ № ТУ У 20.1-42067827-002:2021, дослідно-виробничий технічний регламент, лабораторні методики синтезів напівпродукту та кінцевої субстанції) передана НВФ ТОВ «БРОВАФАРМА» для подальших доклінічних випробувань і включено до перспективного плану розвитку підприємства на 2022-2024 роки.

Спеціальність, якій відповідає дисертаційна робота

За сутністю наукової проблеми, завдань та одержаними результатами дисертаційна робота Бігдана Олексія Антоновича повністю відповідає спеціальності 15.00.02 – фармацевтична хімія та фармакогнозія.

Апробація результатів дисертації

Основні положення дисертаційної роботи доповідалися та обговорювалися на науково-практичних конференціях: III Міжнародна науково-практична конференція «Теоретичні та прикладні аспекти розвитку науки» (6-7 грудня 2017 року м. Київ), XXI науково-молодіжна конференція «Проблеми та досягнення сучасної хімії» (7-8 травня 2020 року м. Одеса), Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання сучасної медицини і фармації» (30 травня 2018 року м. Запоріжжя), Всеукраїнська

науково-практична конференція з міжнародною участю, присвячена 80-річчю з дня народження доктора фармацевтичних наук, професора О. М. Гайдукевича (12-13 квітня 2018 року м. Тернопіль), VII науково-практична дистанційна конференція з міжнародною участю «Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології» (23 листопада 2018 року м. Харків), Науково-практична конференція з міжнародною участю молодих вчених та студентів «Актуальні питання сучасної медицини і фармації» (13-17 травня 2019 року м. Запоріжжя), III міжнародна науково-практична конференція «Ліки-людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів» (14-15 березня 2019 року м. Харків), Науково-практична конференція з міжнародною участю, присвячена 20-й річниці заснування Дня фармацевтичного працівника України (19-20 вересня 2019 року м. Харків), V міжнародна дистанційна науково-практична конференція «Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії та призначення лікарських засобів» (11-12 березня 2021 року м. Харків), Науково-практична конференція з міжнародною участю «Current trends in pharmaceutical chemistry and standardization of medicines» (25-26 травня 2021 року м. Тернопіль), Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Запорізький фармацевтичний форум – 2022» (17–18 листопада 2022 року, м. Запоріжжя).

Опублікування результатів докторської дисертації та особистий внесок до всіх наукових публікацій, опублікованих із співавторами

За матеріалами дисертації опубліковано 47 робіт, з яких 27 статей (25 – у наукових фахових виданнях, з них 6 – у виданнях, проіндексованих у базах даних Web of Science Core Collection та Scopus), 1 патент України на винахід, 1 патент на корисну модель та 18 тез доповідей.

1. Дослідження реакції гетероциклізації 3 тіо- та 3-тіо-4-амінопохідних 1,2,4-тріазолу / Бігдан О. А., Панасенко О. І., Книш Є. Г., Парченко В. В. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики.* 2016. Т. 1. № 1. С. 90-98. (Здобувач брав участь у плануванні дослідження, узагальненні результатів, підготував статтю до друку)

2. Фармакологічні аспекти застосування фуранпохідних 1,2,4-тріазол-3-тіолів / Бігдан О. А., Парченко В. В., Панасенко О. І., Книш Є. Г. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2016. № 3. С. 98-102. (Здобувач брав участь у плануванні дослідження, узагальненні результатів, підготував статтю до друку).
3. Бігдан О. А., Парченко В. В. Фізико-хімічні властивості-S-похідних 5-(3-фторфеніл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-тіолу. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2017. Т. 10. № 2 (24). С. 135-140. (Здобувач провів синтетичні дослідження, інтерпретував дані фізико-хімічних методів аналізу, підготував статтю до друку).
4. Бігдан О. А., Парченко В. В. Синтез та фізико-хімічні властивості деяких похідних 5-(3-фторфеніл)-4-метил-1,2,4-триазол-3-тіолу. *Фармацевтичний журнал*. 2017. № 2, С. 38-47. (Здобувач брав участь у плануванні дослідження, узагальненні результатів, підготував статтю до друку).
5. Бігдан О. А., Парченко В. В. Гостра токсичність 3-(2-,3-фторфеніл)-6-(арил-, гетерил)-[1,2,4]тріазол[3,4-b][1,3,4] тіадіазолів. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2017. Т. 10. № 3 (25). С. 316-319. (Здобувач брав участь у плануванні дослідження, узагальненні результатів, підготував статтю до друку).
6. Bihdan O. A., Parchenko V. V. 1,2,4-Triazole derivatives with halogen substituted fragments, their synthesis, modification and biological properties; review article. *Researh journal of pharmaceutical, biological and chemical sciences*. 2018. № 9 (1). Р. 22-29. (Здобувач провів синтетичні дослідження, інтерпретував дані фізико-хімічних методів аналізу, підготував статтю до друку) (WoS)
7. Bihdan O. A., Parchenko V. V. Some aspects of synthesis 3-(2-florphenyl)-6-r1-[1,2,4]triazol[3,4-b][1,3,4]thiadiazoleand-3-(2-,3-ftorphenyl)-6-r2-7h[1,2,4]triazo-lo[3,4-b][1,3,4]tiadiazines. *Researh journal of pharmaceutical, biological and chemical sciences*. 2018. № 9 (3). Р. 463-470. (Здобувач провів синтетичні дослідження, інтерпретував дані фізико-хімічних методів аналізу, підготував статтю до друку) (WoS)
8. Influence of 3-(3-fluorophenyl)-6-(4-methoxyphenyl)-7h-[1,2,4]-triazolo-[3,4-b][1,3,4]tiadiazin on the cultural properties of pathogenic mycobacterium bovis / Olexey Bihdan, Volodymyr Parchenko, Volodymyr

Zazharskyi, Tetyana Fotina, Pavlo Davydenko. *Researh journal of pharmaceutical, biological and chemical sciences*. 2018. № 9 (6). P. 166-170. (Здобувач брав участь у плануванні дослідження, проаналізував результати біологічної дії, підготував статтю до друку) (WoS)

9. The theoretical description of sartan electrochemical determination, assisted by new triazoles, reinforced by a disulfonic organic acid / Volodymyr V. Tkach, Oleksiy A. Bigdan, Volodymyr V. Parchenko, Sílvio C. de Oliveira. *Applied Journal of Environmental Engineering Science*. 2018. № 4. P. 422-428. (Здобувач брав участь у плануванні дослідження, узагальненні результатів, підготував статтю до друку).

10. The theoretical description of cathodic pyrrole electrodeposition, assisted by a dichromate of a novel triazolic derivative / Volodymyr V. Tkach, Oleksiy A. Bigdan, Volodymyr V. Parchenko, Sílvio C. de Oliveira. *RHAZES: Green and Applied Chemistry*. 2018. Vol. 2, № 2. P. 1-5. (Здобувач брав участь у плануванні дослідження, узагальненні результатів, підготував статтю до друку).

11. Studying of physico-chemical properties of 5-(2-,3-fluorophenyl)-4-((aryl-, geteryl)yliden)amino-1,2,4-triazole-3-thiols and any of their retrieval products / Olexey Bihdan, Volodymyr Parchenko, Volodymyr Zazharskyi, Tetyana Fotina, Pavlo Davydenko. *Researh journal of pharmaceutical, biological and chemical sciences*. 2019. № 10 (1). P. 464-474. (Здобувач брав участь у плануванні дослідження, узагальненні результатів, підготував статтю до друку).

12. Influence of different determination of 1,2,4-triazols on the growth, development and yield of grain Sorghum / Olexey Bihdan, Volodymyr Parchenko, Andriy Gotsulya, Olexandr Izhboldin. *Researh journal of pharmaceutical, biological and chemical sciences*. 2019. № 10 (2). P. 1156-1160. (Здобувач брав участь у плануванні дослідження, проаналізував результати біологічної дії, підготував статтю до друку)

13. Бігдан О. А. Фізико-хімічні властивості 2-((5-(3-,4-фторфеніл)-4-R₂-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)-1-арилетанонів та їхнії відновлені системи. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2019. Т. 12, № 2. С. 116-122.

14. The theoretical evaluation of estradiol electrochemical determination, assisted by a new triazolic schiff bases / Bihdan O. A., Tkach V. V., Yagodynets P. I., Parchenko V. V. *Applied journal of Environmental engineering science*. 2019. № 5 (1). Р. 1-7. (Здобувач брав участь у плануванні дослідження, узагальненні результатів, підготував статтю до друку)
15. The mathematical description for electrochemical determination and retention of heavy metal ions by electropolymeriation of schiff base complex / Volodymyr V. Tkach, Oleksiy A. Bigdan, Volodymyr V. Parchenko, Sílvio C. de Oliveira. *Applied journal of Environmental engineering science*. 2019. № 2. Р. 113-118. (Здобувач брав участь у плануванні дослідження, узагальненні результатів, підготував статтю до друку)
16. The theoretical description of two heavy metal ions elimination by complex formation and polymeriazation by novel triazolic Schiff base / Volodymyr V. Tkach, Oleksiy A. Bigdan, Volodymyr V. Parchenko, Sílvio C. de Oliveira. *Applied journal of Environmental engineering science*. 2019. № 2. Р. 162-168. (Здобувач провів частину синтетичних досліджень, інтерпретував дані фізико-хімічних методів аналізу, підготував статтю до друку)
17. Бігдан О. А. Протисудомна активність 2-((5-(3-,4-фторфеніл)-4-R₂-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)-1-арилетанонів. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2019. Т. 12. № 3 (31). С. 260-265.
18. Бігдан О. А. Актопротекторна активність деяких похідних 5-(тіофен-3-ілметил)-4-R₁-1,2,4-триазол-3-тіолу. *Фармацевтичний журнал*. 2020. Т. 75, № 3. С. 80-85.
19. Молекулярний докінг і біодоступність S-алкіл похідних 5-(3-флуорофеніл)-, 5-(5-бromoфуран-2-іл)- та 5-(((3-(піridин-4-іл)-1H-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4-метил-4H-1,2,4-триазолів *in silico* методами / Бігдан О. А., Карпун Є. О., Карпенко Ю. В., Парченко В. В. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2020. Т. 13, № 1 (31). С. 38-45. (Здобувач провів частину синтетичних досліджень, інтерпретував дані фізико-хімічних методів аналізу, підготував статтю до друку)
20. Бігдан О. А. Протимікробна та протигрибкова активність нових фторфенілвмісних 1,2,4-триазолів. *Фармацевтичний журнал*. 2021. Т. 76, № 2. С. 87-93.

21. Bigdan O. A. Toxicity of Substance BKP-115 on Rats and Mice of Both Sexes at Long Term Intragastric Introduction. *Archives of Pharmacy Practice*. 2021. Vol. 12, № 2. P. 6-11. (WoS)
22. Bihdan O. A., Parchenko V. V. Chemical modification and Physicochemical properties of new derivatives 5-(thiophen-3-ilmethyl)-4-R1-1,2,4-triazole-3-thiol. *Research Journal of Pharmacy and Technology*. 2021. № 14 (9). P. 4621-9. (Здобувач провів частину синтетичних досліджень, інтерпретував дані фізико-хімічних методів аналізу, підготував статтю до друку) (Scopus)
23. Antimicrobial Activity of Some Furans Containing 1,2,4-Triazoles / Volodymyr Zazharskyi, Oleksii Bigdan, Volodymyr Parchenko, Maryna Parchenko, Tatiana Fotina, Pavlo Davydenko, Oleh Kulishenko, Nadiia Zazharskaya, Iryna Borovik. *Archives Of Pharmacy Practice*. 2021. Vol. 12, № 2. P. 60-65. (Здобувач брав участь у плануванні дослідження, проаналізував результати біологічної дії, підготував статтю до друку) (WoS)
24. Бігдан О. А. Аналіз залежності між прогнозованою біологічною активністю та хімічною структурою S-похідних 5-(5-бромфуран-2-іл)-4R-1,2,4-тріазол-3-тіолів. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2021. Т. 14, № 2 (36). С. 167-172.
25. Бігдан О. А., Аль Халаф Н. А. DFT-аналіз протолітичної рівноваги деяких 5-(арил)- 4-(метил,аміно)-1,2,4-тріазол-3(2H)-тіонів. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2022. Т. 15, № 2. С. 133-139. (Здобувач провів частину синтетичних досліджень, інтерпретував дані фізико-хімічних методів аналізу, підготував статтю до друку)
26. Test of antimicrobial activity of morpholine 2-(5-(3-fluorophenyl)-4-amino-1.2.4-triazol-3-ilthio)acetate(BKP-115) by experimental model of pancreatitis in rats / Bihdan O. A., Parchenko V. V., Kyrychko B. P., Gutyj B. V., Kit L. P. *Ukrainianjournal of Ecology*. 2020. № 10 (3). 2020. P. 201-207. (Здобувач брав участь у плануванні дослідження, проаналізував результати біологічної дії, підготував статтю до друку)
27. Determination of minimum inhibitory concentration (MIC) of some 1,2,4-triazole derivatives with potential tuberculostatic and tuberculocidal ability in vitro / Zazharskyi V. V., Davydenko P. O., Kulishenko O. M., Gutyj B. V., Kit L. P. *Ukrainian journal of Ecology*. 2020. № 10 (6). P. 145-159. (Здобувач брав участь

у плануванні дослідження, проаналізував результати біологічної дії, підготував статтю до друку)

28. Патент на винахід 120228 Україна, МПК C07D 249/00, C07D 285/00, A61K 31/00, A61P 31/06. 3-(3-Флуорофеніл)-6-(4-метоксифеніл)-7Н-[1,2,4]триазоло[3,4-б][1,3,4]тіадіазін, що проявляє протитуберкульозну активність / Зажарський В. В., Давиденко П. О., Кулішенко О. М. № а 2018 06789 ; заявл. 15.06.18 ; опубл. 25.10.19, Бюл. № 12. (Здобувачем особисто розроблено та проведено методи синтезу описаних речовин, інтерпретовано дані фізико-хімічних методів аналізу, оформлено заявку на патент)

29. Патент на корисну модель 136346 Україна, МПК C07D 249/00, C07D 285/00, A61K 31/00, A61P 31/06. Мормоліній 2-((5-(3-флуорофеніл)-4-аміно-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетат, що проявляє рістстимулюючу активність / Бігдан О. А., Парченко В. В., Панасенко О. І., Книш Є. Г. № а 2018 06789 ; заявл. 18.03.19 ; опубл. 12.08.19, Бюл. № 15. (Здобувачем проведено синтез сполуки, що заявляється, оформлено заявку на патент)

30. Бігдан О. А., Парченко В. В. Деякі похідні 5-(3-фторфеніл)-4-метил-1,2,4-тріазол-3-тіолу – основа пошуку біологічно активних сполук. *Теоретичні та прикладні аспекти розвитку науки : III Міжнародна науково-практична конференція*, 6-7 груд. К., 2017. Частина 3. С. 10. (Здобувач розробив та виконав метод синтезу описаної речовини, прийняв участь в оформлені тез)

31. Бігдан О. А., Парченко В. В. Дослідження синтезу та деяких біологічних властивостей нових біциклічних похідні 1,2,4-тріазолів із фторфенільними замісниками. *Актуальні питання сучасної медицини і фармації : Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю*, 30 трав. Запоріжжя, 2018. С. 114 (Здобувач розробив та виконав метод синтезу описаної речовини, приймав участь в оформлені тез)

32. Бігдан О. А., Парченко В. В. Пошук біологічно активних сполук серед нових водорозчинних похідних 4-R-5-(2-, 3-, 4-фторфеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіонів. *Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю, присвячена 80-річчю з дня народження доктора фармацевтичних наук, професора О. М. Гайдукевича*, 12-13 квіт. Х., 2018. С. 17. (Здобувач розробив та виконав метод синтезу описаної речовини, прийняв участь в оформлені тез)

33. Volodymyr V. Tkach, Volodymyr V. Parchenko, Oleksiy A. Bigdan. The theoretical determination of chlorogenic acid on a novel triazolic derivative-modified electrode. *Актуальні Задачі Хімії : II Всеукраїнська конференція з міжнародною участю.* Житомир, 2018. С. 58-59.
34. Бігдан О. А., Парченко В. В. Нові 5-(2-, 3-,4-фторфеніл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-тіопохідні–потенційні біологічно активні сполуки. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології: VII науково-практична дистанційна конференція з міжнародною участю.* Вип. 5. Х., 2018. С. 49-51. (Здобувач розробив та провів метод синтезу описаної речовини, приймав участь в оформлені тез)
35. Бігдан О. А., Парченко В. В. Деякі аспекти вивчення властивостей нових фторфенілпохідних 1,2,4-тріазолів. *Актуальні питання сучасної медицини і фармації : науково-практична конференція з міжнародною участю молодих вчених та студентів.* 13-17 трав. Запоріжжя, 2019. С. 137-138. (Здобувач розробив та провів метод синтезу описаної речовини, приймав участь в оформлені тез)
36. Бігдан О. А., Парченко В. В. Дослідження фізико-хімічних та біологічних властивостей нових похідних 5-(2-,3-,4-фторфеніл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-тіолів. *Ліки-людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів : III міжнародна науково-практична конференція,* 14-15 берез. Т. 2. Х., 2019. С. 49-50. (Здобувач розробив та виконав метод синтезу описаної речовини, прийняв участь в оформлені тез)
37. Вивчення протитуберкульозної активності 5-(2-,3-фторфеніл)-4-((арил, гетери)ілліденов)аміно-1,2,4-тріазол-3тіолів / Бігдан О. А., Парченко В. В., Зажарский В. В., Давиденко П. І. *Fourth Annual BTRP Ukraine Regional One Health Research Symposium,* 20-24 трав. К., 2019. С. 109. (Здобувач розробив та провів метод синтезу описаної речовини, приймав участь в оформлені тез)
38. Бігдан О. А., Парченко В. В. Дослідження фізико-хімічних властивостей карбонілвмісних похідних 1,2,4-тріазолу та відновлених систем. *Сучасна фармація: історія, реалії та перспективи розвитку : матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої 20-й річниці заснування Дня фармацевтичного працівника України,* 19-20 верес. Т.

1. Х., 2019. С. 20-21. (Здобувач розробив та провів метод синтезу описаної речовини, приймав участь в оформлені тез)
39. Бігдан О. А., Парченко В. В. Дослідження ріст стимулюючих властивостей морфоліній 2-((5-(2-фторfenіл)-1,2,4-триазол-4-аміно-3-ілтіо)-ацетату. *Сучасний рух науки* : VIII міжнародна науково-практична інтернет-конференція, 3-4 жовт. Дніпро, 2019. Т. 1. С. 115-118. (Здобувач розробив та провів метод синтезу описаної речовини, приймав участь в оформлені тез).
40. Бігдан О. А., Парченко В. В. Хімічна модифікація та фізико-хімічні властивості 3,4,5-тризаміщених 1,2,4-триазолів. *Проблеми та досягнення сучасної хімії* : ХХІ науково-молодіжна конференція, 7-8 трав. О., 2020. С. 11. (Здобувач розробив та виконав метод синтезу описаної речовини, приймав участь в оформлені тез)
41. Бігдан О. А., Парченко В. В. Хімічні перетворення та біологічна активність 3-,4-,5-заміщених 1,2,4-триазолу. *Сучасний рух науки* : X міжнародна науково-практична інтернет-конференція, 2-3 квіт. Дніпро, 2020. Т. 1. С.107-108. (Здобувач розробив та провів метод синтезу описаної речовини, приймав участь в оформлені тез)
42. Бігдан О. А., Парченко В. В. Деякі перетворення похідних 5-(тіофен-3-ілметил)-4-R1-1,2,4-триазол-3-тіолу, фізико-хімічні властивості сполук. *Ліки-людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів* : IV міжнародна науково-практична конференція, 12-13 берез. Х., 2020. С. 137. (Здобувач розробив та виконав метод синтезу описаної речовини, прийняв участь в оформлені тез)
43. Бігдан О. А., Парченко В. В. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості нових 5-гетерил-4-R-1,2,4-триазол-3-тіолів. *Актуальні задачі хімії: дослідження та перспективи* : IV всеукраїнська наукова конференція, 29 квіт. Житомир, 2020. С. 167. (Здобувач провів синтез описаної речовини, приймав участь в оформлені тез)
44. Бігдан О. А., Парченко В. В. Фізико-хімічні та біологічні властивості деяких фторfenіл- та тіофен-3-ілвмісних 1,2,4-триазолів. *Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії та призначення лікарських засобів* : V міжнародна дистанційна науково-практична конференція, 11-12 берез. Х.,

2021. С. 233. (Здобувач розробив та провів метод синтезу описаної речовини, приймав участь в оформлені тез)

45. Бігдан О. А., Парченко В. В. Хімічна модифікація 1-r2-2-((4-r1-5-(тіофен-3-ілметил)-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)етанолів, фізико-хімічні властивості сполук. *Current trends in pharmaceutical chemistry and standardization of medicines*: науково-практична конференція з міжнародною участю, 25-26 трав. Т., 2021. С. 18-19. (Здобувач провів синтез описаної речовини, приймав участь в оформлені тез)

46. Бігдан О. А. Пошук біологічно активних сполук серед нових 5-гетерил-вмісних 1,2,4-триазол-3-тіолів. *Шляхи розвитку науки в сучасних кризових умовах* : II міжнародна науково-практична інтернет-конференція, 3-4 черв. Дніпро, 2021. С. 178-179.

47. Бігдан О. А., Хільковець А. В. Перспективні аспекти пошуку нових біологічно активних молекул серед тіофен-3-ілвмісних 1,2,4-триазол-3-тіолів. *Розвиток освіти, науки та бізнесу: результати 2021* : міжнародна науково-практична інтернет-конференція, 6-7 груд. Дніпро, 2021. С. 57-58. (Здобувач розробив та провів метод синтезу описаної речовини, приймав участь в оформлені тез).

Зауваження щодо змісту і оформлення дисертації

Суттєвих недоліків щодо змісту і оформлення дисертації немає. Рецензентами були висловлені зауваження стосовно друкарських помилок та стилістичних виразів у тексті дисертаційної роботи. Проте зазначено, що ці недоліки не зменшують цінності дисертації.

У докторській дисертації Бігдана Олексія Антоновича на тему «Синтез, хімічна модифікація та біологічні властивості 3-,4-,5-тризаміщених-1,2,4-триазол-3-тіонів» матеріали кандидатської дисертації «Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості похідних 1,2,4-триазол-3-тіонів, які містять фторфенільні замісники» не використовувались.

На підставі вищезазначеного фаховий семінар ухвалив:

1. Докторська дисертація к.фарм.н., доцента кафедри клінічної фармації, фармакотерапії, фармакогнозії та фармацевтичної хімії Бігдана Олексія Антоновича на тему «Синтез, хімічна модифікація та біологічні властивості 3-,4-,5- тризаміщених-1,2,4-триазол-3-тіонів» є завершеною кваліфікаційною

науковою працею, яка вирішує важливі фундаментальні та науково-прикладні проблеми фармації, і за своєю актуальністю, обґрунтованістю наукових положень, висновків і рекомендацій, повногою викладу в наукових публікаціях, теоретичним та практичним значенням, а також обсягом проведених досліджень відповідає вимогам пунктів 7 та 9 «Порядку присудження та позбавлення наукового ступеня доктора наук», затвердженого постановою КМУ від 17 листопада 2021 р. № 1197.

2. Рекомендувати дисертаційну роботу к.фарм.н., доцента кафедри клінічної фармації, фармакотерапії, фармакогнозії та фармацевтичної хімії Бігдана Олексія Антоновича на тему «Синтез, хімічна модифікація та біологічні властивості 3-,4-,5-тризаміщених-1,2,4-триазол-3-тіонів» для подання до спеціалізованої Вченої ради за спеціальністю 15.00.02 – фармацевтична хімія та фармакогнозія.

Голова засідання
професор кафедри фармакогнозії,
фармакології та ботаніки
Запорізького державного медичного
університету, д.фарм.н., проф.

Одинцова В. М.

Секретар
доцент кафедри аналітичної хімії
Запорізького державного медичного
університету, к.фарм.н., доц.

Коржова А. С.

Рецензенти:
заступник завідувача кафедри фармацевтичної,
органічної та біоорганічної хімії
Запорізького державного медичного університету
д. фарм. н., професор

Кучеренко Л. І.

заступник завідувача кафедри технології ліків
Запорізького державного медичного університету
д. фарм. н., професор

Гладишев В. В.

в. о. завідувача кафедри біологічної хімії
Запорізького державного медичного
університету, д. фарм. н., доцент

Іванченко Д. Г.