

ВІДГУК

офіційного опонента Колісника Сергія Вікторовича на дисертаційну роботу **Глазунової Тетяни Вікторівни** «Дослідження синтетичних, фізико-хімічних і біологічних властивостей 4-аміно-5-R-1,2,4-триазол-3-тіолу», подану на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація»

Актуальність теми дисертаційної роботи та її зв'язок з держаними і галузевими програмами, пріоритетними напрямками розвитку науки та техніки. Дисертаційна робота Глазунової Тетяни Вікторівни на тему: «Дослідження синтетичних, фізико-хімічних і біологічних властивостей 4-аміно-5-R-1,2,4-триазол-3-тіолу», присвячена одній з важливих проблем фармації та медицини – цілеспрямованому пошуку нових біологічно активних сполук на основі 1,2,4-триазолу. Дослідженню властивостей похідних 1,2,4-триазолу присвячено ряд робіт вітчизняних (Є. Г. Книш, О. І. Панасенко, В. В. Парченко, С. І. Коваленко, Л. І. Пархоменко) та іноземних (М. J. Assarzadeh, X. Haihua, M. A. Iradyan) авторів.

Похідні 1,2,4-триазолу – добре відомий клас біологічно активних сполук, які знайшли застосування у фармацевтичній, медичній, ветеринарній та сільськогосподарській практиці. Вибір об'єктів дослідження і постановка проблеми є вдалими і аргументованими. Робота є логічним продовженням одного з найбільш успішних напрямків запорізької наукової школи - пошуку потенційних лікарських засобів серед похідних 1,2,4-триазолу, що відображено у великій кількості публікацій, узагальнено у формі монографій та дисертаційних досліджень. Правильність вибору наукового напрямку підтверджена впровадженням в гуманну медицину та ветеринарну практику низки оригінальних лікарських засобів.

Аналізуючи вищенаведене, можна вважати, що дослідження в ряду нових S-похідних 4-аміно-5-R-1,2,4-триазол-3-тіолу є актуальними, мають теоретичну та практичну значимість.

Дисертація Глазунової Тетяни Вікторівни виконана відповідно до плану науково-дослідної роботи Запорізького державного медичного університету за темою «Дослідження синтетичних, фізико-хімічних і біологічних властивостей 4-аміно-5-R-1,2,4-триазол-3-тіолу» (номер державної реєстрації 0109U003987).

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

Достовірність одержаних автором результатів не викликає сумніву, тому що для інтерпретації використано сучасний пакет фізико-хімічних методів аналізу та загальноприйняті і коректні підходи до встановлення фармакологічних властивостей синтезованих сполук.

Структура та індивідуальність гетероциклічних похідних надійно підтверджена комплексним використанням хімічних перетворень, зустрічного синтезу, елементного аналізу, ІЧ-, ^1H ЯМР-спектроскопії, мас-спектрометрії, хроматографічних методів.

Результати фармакологічних досліджень приведені із урахуванням статистичних коефіцієнтів та виконані з використанням сучасних загальноприйнятих методів і коректних підходів до встановлення специфічної біологічної активності сполук. Враховані результати попереднього комп'ютерного прогнозування можливих видів біологічної активності дозволили автору об'єктивно окреслити оптимальні напрями досліджень, значно звузити ділянку наукового пошуку та обрати найбільш привабливі структури серед оригінальної комбінаторної бібліотеки похідних 4-аміно-5-R-1,2,4-триазол-3-тіолів для вивчення біологічної активності.

Наукові положення, висновки і рекомендації сформульовані у дисертаційній роботі, базуються на експериментальному матеріалі і логічно витікають з отриманих результатів. Висновки є науково обґрунтованими, викладені автором чітко та коректно.

Вважаю, що поставлені в роботі завдання реалізовані повною мірою і на високому науковому рівні.

Дисертант при виконанні та написанні дисертаційної роботи дотримувався принципів академічної доброчесності. В кожному розділі дисертації містяться посилання на використання авторських робіт.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше досліджені реакції відновлення 4-(R-іліденаміно)-5-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолів за допомогою натрій борогідриду.

Встановлено, що взаємодія 5-метил-4-аміно-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолів із ароматичними кислотами та оксид-трихлоридом фосфору приводить до утворення відповідних 3-(метил)-6-(R)-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазолів.

Проведено синтез 2-(((3-меркапто-5-метил-4-*H*-1,2,4-триазол-4-іл)іміно)метил)бензойної кислоти та її солей неорганічними та органічними основами, а також синтез 2-((4-аміно)-5-R-4-*H*-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетатних кислот та їх солей. Встановлено константи іонізації (pK_a) 2-((4-аміно)-5-R-4-*H*-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетатних кислот

Будова та індивідуальність отриманих сполук у всіх випадках підтверджена комплексом сучасних інструментальних методів аналізу (ІЧ- та ¹H ЯМР-спектроскопія, елементний аналіз, хромато-мас-спектрометрія).

В результаті дисертаційного дослідження було синтезовано 100 сполук, досліджено біологічну дію 89 з них (гостра токсичність, протимікробна та протигрибкова, діуретична, антипіретична, анальгетична та актопротекторна активності), виявлено ряд активних сполук. Сформульовано певні залежності «хімічна структура – біологічна дія».

Для подальших фармакологічних досліджень рекомендовано «сполуку-лідер» - 4-((4-метоксибензиліден)аміно)-5-метил-4H-1,2,4-триазол-3-тіол, який проявляє актопротекторну, діуретичну та анальгетичну активність, є малотоксичним, одержується за простою методикою. Для даної субстанції розроблено та затверджено проект лабораторної методики синтезу.

Наукова новизна отриманих результатів підтверджена патентом України на корисну модель № 120538.

Теоретичне значення результатів дослідження. Дисертантом проведено комплексні дослідження, що включали аналіз попередніх досягнень в області хімії та фармакології. Аналізуючи літературні джерела стосовно нових методів синтезу похідних 4-аміно-5-R-1,2,4-триазол-3-тіолів, вивчення біологічних властивостей зазначених сполук автором відмічено відсутність відомостей, щодо узагальнення методів синтезу, перетворення та вивчення біологічної активності саме заміщених 4-аміно-5-R-1,2,4-триазол-3-тіолів із гетероциклічними фрагментами як типовими фармакофорами і вже на цій базі здійснено цілеспрямований синтез нових біологічно активних сполук. Одержані автором результати синтетичних досліджень (автором опрацьовано методики синтезу багатьох класів сполук) мають теоретичне значення в галузях медичної, органічної та фармацевтичної хімії. В роботі наведено теоретичне узагальнення експериментального синтетичного матеріалу і даних біологічного скринінгу, в результаті чого запропонована бібліотека біологічно активних сполук. Завдяки проведеним рентгеноструктурним дослідженням дана робота є суттєвим внеском у розвиток структурної органічної хімії.

Практичне значення отриманих результатів. У ході дослідження похідних 5-метил-4-аміно-4H-1,2,4-триазол-3-тіолів отримано результати, які дозволили зробити висновок щодо певних залежностей «хімічна структура – біологічна дія». Дана закономірність може бути корисною для подальшого цілеспрямованого синтезу.

Результати хімічних модифікацій, біологічних досліджень та встановлені закономірності «хімічна структура – біологічна дія»

впроваджено в освітній процес ряду медичних та фармацевтичних закладів вищої освіти України.

Ґрунтуючись на результатах вищезазначених досліджень, для поглиблених доклінічних випробувань було рекомендовано 4-((4-метоксибензиліден)аміно)-5-метил-4H-1,2,4-триазол-3-тіол, який проявляє актопротекторну, діуретичну та аналгетичну активність, є малотоксичним.

Повнота викладення матеріалів дослідження в опублікованих роботах. За матеріалами дисертації опубліковано 12 наукових праць, у тому числі 6 наукових статей у фахових виданнях України, з яких 5 включено до наукометричних баз, 1 патент України на корисну модель, 5 тез доповідей.

Вважаю, що публікації повністю відображають основний зміст дисертаційної роботи.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійно завершеною працею, яка містить авторську точку зору стосовно методик цілеспрямованого синтезу нових похідних 1,2,4-триазолу та подальшого пошуку серед них перспективних біологічно активних сполук.

Під час роботи над дисертацією здобувачем особисто здійснено патентно-інформаційний пошук, проаналізовано та систематизовано літературні дані, заплановано та виконано експериментальну частину та цілеспрямований синтез, встановлено хімічну структуру синтезованих сполук, проведено інтерпретацію отриманих даних відносно біологічної активності похідних 5-метил-4-аміно-4H-1,2,4-триазол-3-тіолів.

Постановка мети, завдань, узагальнення результатів, формулювання основних положень та висновків здійснено за участю наукового керівника. Співавторами наукових праць є науковий керівник та науковці, спільно з якими проводилися дослідження фізико-хімічних та біологічних властивостей синтезованих речовин.

Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження в практиці.

Результати дослідження біологічної дії, а також встановлені взаємозв'язки «будова-дія» можуть бути використані у подальшому цілеспрямованому пошуку нових біологічно активних сполук з метою створення на їх основі нових лікарських засобів у ряду 4-аміно-5-R-1,2,4-триазол-3-тіолів, а також у підготовці студентів фармацевтичних закладів освіти та на етапах післядипломного навчання провізорів і спеціалістів фармацевтичної промисловості, а також у практичній фармації. Для одержаних високоактивних сполук з актопротекторною і діуретичною дією доцільним є продовження доклінічних досліджень.

Обсяг і структура дисертації. Дисертаційна робота складається зі вступу, огляду літературних джерел, трьох розділів експериментальних досліджень, висновків, списку використаних джерел та додатків.

У **вступі** дисертації обґрунтована актуальність теми дослідження та сформульована мета роботи. У **першому розділі** детально проаналізовано методи одержання, хімічної модифікації та профіль біологічної активності серед похідних 4-аміно-5-R-1,2,4-триазол-3-тіолу та сформульовані напрямки для цілеспрямованого пошуку біологічно активних речовин з широким спектром активності.

Розділ 2 дисертаційної роботи присвячено синтезу, перетворенню та встановленню фізико-хімічних властивостей 4-(іліденаміно)-5-метил-4H-1,2,4-триазол-3-тіолів. Автором досліджено будову синтезованих речовин за допомогою елементного аналізу, ІЧ-, ¹H ЯМР-спектроскопії, хромато-мас-спектрометрії. За допомогою квантово-хімічних розрахунків розглянуто механізми реакцій алкілування та утворення імінів з проміжними станами для квантово-хімічних розрахунків.

В **третьому розділі** описано синтез 2-(((3-меркапто-5-метил-4H-1,2,4-триазол-4-іл)іміно)метил)бензойної, 2-((4-аміно)-5-R-4H-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетатної кислот та їх солей, основ Манніха та 3-метил-6-R-[1,2,4]триазоло[3,4-b][1,3,4]тіадиазолів і дослідження їх фізико-хімічних властивостей. Наведено дослідження констант іонізації та особливості впливу замісників на 1,2,4-триазольне ядро.

Розділ 4 присвячено дослідженню біологічної активності синтезованих похідних 4-аміно-5-R-4H-1,2,4-триазол-3-тіолу та розробці регресійних і параметричних QSAR-моделей. Розроблений проект МКЯ.

Зауваження і пропозиції. Всі дослідження, що виконані у дисертаційній роботі Глазунової Т.В. відповідають сучасному науковому рівню, це свідчить про достатньо високу теоретичну та практичну підготовку дисертантки. Наукова новизна та достовірність результатів, як практичних так і теоретичних, не викликає сумнівів. Висновки дисертанта базуються на достовірному фактичному матеріалі.

Проте, *поряд з позитивною характеристикою дисертаційної роботи Глазунової Т.В. треба висловити деякі зауваження та пропозиції:*

1. На Вашу думку розроблені класифікаційні QSAR-моделі прогнозування антимікробної активності виявились ефективними?
2. При дослідженні біологічної активності сполук, чи спостерігався вплив подовження алкільного радикалу на показники активності?

3. В роботі є поодинокі орфографічні та стилістичні помилки і неточні вислови, русизми та зустрічаються застарілі назви хімічної номенклатури.

Викладені зауваження і пропозиції не впливають на загальну позитивну оцінку виконаних досліджень і носять рекомендаційний характер.

На підставі вищенаведеного вважаю, що дисертаційна робота Глазунової Тетяни Вікторівни «Дослідження синтетичних, фізико-хімічних і біологічних властивостей 4-аміно-5-R-1,2,4-триазол-3-тіолу» є завершеною науковою працею і за актуальністю теми, новизною отриманих результатів, ступенем обґрунтованості наукових положень і рекомендацій, результатами впровадження, повнотою викладення в опублікованих роботах, практичним значенням відповідає вимогам передбаченим Порядком проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії, затвердженим Постановою Кабінету Міністрів України № 167 від 6 березня 2019 р., а її автор Глазунова Тетяна Вікторівна заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація, галузь знань 22 - Охорона здоров'я.

Офіційний опонент:

Завідувач кафедри аналітичної хімії

та аналітичної токсикології

Національного фармацевтичного університету,

д.фарм.н, професор

С.В. Колісник

Людмила Іванівна Кошманко
Людмила Іванівна Кошманко
Людмила Іванівна Кошманко
Людмила Іванівна Кошманко



Людмила Іванівна Кошманко