

ВИСНОВОК

ПРО НАУКОВУ НОВИЗНУ, ТЕОРЕТИЧНЕ ТА ПРАКТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ Глазунової Тетяни Вікторівни «Дослідження синтетичних, фізико-хімічних і біологічних властивостей 4- аміно-5-R-1,2,4-триазол-3-тіолу»

Комісія, створена згідно Наказу ректора Запорізького державного медичного університету від № 77 від 08 лютого 2021 р. у складі завідувача кафедри фізколоїдної хімії ЗДМУ, доктора фармацевтичних наук, професора Каплаушенка Андрія Григоровича (голова) та рецензентів: професора кафедри фармакогнозії, фармакології та ботаніки ЗДМУ, доктора фармацевтичних наук, професора Одинцову В.М. і доцента кафедри біологічної хімії ЗДМУ, доктора фармацевтичних наук, доцента Іванченка Д.Г. проаналізувала результати виконання здобувачем ступеня доктора філософії, аспірантом кафедри управління та економіки фармації Глазунової Тетяни Вікторівни освітньо-наукової програми, індивідуального плану наукових досліджень, ознайомила з текстом дисертації та опублікованими науковими статтями, патентом та тезами за напрямом дисертації, а також заслухала доповідь здобувача у вигляді презентації дисертаційної роботи на фаховому семінарі та відповіді здобувача на запитання учасників фахового семінару.

Актуальність теми дисертації. Одним з найголовніших напрямів сучасної фармації є створення нових високоефективних лікарських засобів, які у свою чергу повинні мати досить малу низку побічних ефектів та бути конкурентно-спроможними на рівні з імпортними аналогами. 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. Це все відображено у великій кількості публікацій, узагальнено у формі монографій та дисертацій. Правильність вибору наукового напрямку підтверджена впровадженням в гуманну медицину та ветеринарну практику низки оригінальних лікарських засобів.

Аналізуючи вище приведені дані, можна сказати, 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). Дисертантом особисто проведено синтез, вивчені фізико-хімічні та біологічні властивості 4-аміно-5-R-1,2,4-триазол-3-тіолу і продуктів їх хімічних перетворень.

Новизна дослідження та одержаних результатів. Вперше досліджені реакції відновлення 4-(R-іліденаміно)-5-метил-4Н—1,2,4-трізол-3-тіолів за допомогою натрій борогідриду.

Встановлено, що взаємодія 5-метил-4-аміно-4Н-1,2,4-триазол-3-тіоли 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-Н-1,2,4-триазол-4-іл)іміно)метил)бензойної кислоти та її солей неорганічними та органічними основами, а також синтез 2-(((4-аміно)-5-Н-4-Н-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетатних кислот та їх солей. Встановлено константи іонізації (рК_а) 2-(((4-аміно)-5-Н-4-Н-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетатних кислот

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

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

Для подальших фармакологічних досліджень рекомендовано «сполуку-лідер» 4-(((4-метоксибензиліден)аміно)-5-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-тіол, який проявляє акторотекторну, діуретичну та анальгетичну активність є малотоксичним, розчиняється в воді та має просту методику одержання. Для даної субстанції розроблено та затверджено проект лабораторної методики синтезу.

На основі SAR-, QSAR-аналізу скринінгових результатів сформульовано ряд положень для раціонального дизайну БАР, виявлено ймовірні фармакофори, розроблені фармакофорні моделі та визначено перспективи подальшого цілеспрямованого синтезу нових протизапальних агентів у зазначеному ряді.

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

Теоретичне значення отриманих результатів Розроблена методологія синтезу похідних 4-аміно-5-Н-1,2,4-триазол-3-тіолу, результати ІЧ, ¹Н ЯМР- та мас-спектрів синтезованих сполук з успіхом можуть бути використані при розробці методів синтезу поліконденсованих систем, якісного та кількісного визначення сполук даного ряду.

Одержані в роботі результати біологічної активності є теоретичним підґрунтям для цілеспрямованого синтезу актопротекторних засобів серед 4-аміно-5-*R*-1,2,4-триазол-3-тіолів, а отримані результати *in silico*, *in vitro*, *in vivo* досліджень, кореляційна залежність «структура-активність» та створені фармакофорні моделі є вагомими для фахівців у галузі фармацевтичної та медичної хімії.

Практичне значення отриманих результатів. У ході дослідження похідних 5-метил-4-аміно-4*H*-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-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіол, який проявляє акторотекторну, діуретичну та аналгетичну активність є малотоксичним, розчиняється в воді та має просту методику одержання. Для даної субстанції розроблено та затверджено проект лабораторної методики синтезу.

Результати наукових досліджень впроваджено у науково-дослідну та навчальну роботу деяких кафедр закладів вищої освіти України.

Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації. Робота виконана на сучасному рівні з використанням широкого комплексу фізико-хімічних і фізичних методів дослідження. Для одержання сполук були використані загальноприйняті методи органічного синтезу, для встановлення особливостей перебігу реакцій, визначення чистоти та структури синтезованих сполук були ви-

користані фізико-хімічні методи, зокрема елементний аналіз, хромато-мас-спектрометрія, ІЧ-, ¹H ЯМР-спектроскопія. Для вивчення біологічної активності синтезованих сполук використовувались методи *in silico* скринінгу біологічної активності (молекулярний докінг), методи *in vitro* та *in vivo* скринінгу біологічної активності, SAR-аналіз, методи статистики. Наукові положення і висновки, сформульовані автором, ґрунтуються на одержаних власних результатах теоретичних і експериментальних досліджень.

Достовірність первинних матеріалів кандидатської дисертації перевірена комісією, яка була створена наказом ректора Запорізького державного медичного університету № 322 від 03.10.2016 року «Про склад комісії з перевірки первинної науково-дослідної документації ЗДМУ», у складі: головуєчий – д.мед.н., професор Усачова О. В.; секретар – д.б.н., доцент Павлов С. В.; д.фарм.н., професор Васюк С. О. (фармацевтичний напрямок); головний метролог Марченко С. М. Всі документи оформлені згідно існуючих вимог, результати досліджень оброблені сучасними статистичними методами аналізу на персональному комп'ютері. Первинна документація за обсягом та характером досліджень повністю відповідає даним наведеним в дисертаційній роботі. Робота виконана на метрологічно повіреній дослідницькій апаратурі та повіреним інструментом. За результатами повірки дослідницької апаратури видано Експертний метрологічний висновок № 321 від 04.06.2020 р.

Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях. Основні результати і нові наукові положення дисертації повністю опубліковані в наукових журналах та висвітлені в матеріалах науково-практичних конференцій. В наукових публікаціях, опублікованих із співавторами та зарахованих за темою дисертації, Глазунова Т.В. самостійно провела огляд літературних джерел, виконала синтетичну та фізико-хімічну експериментальну частину дослідження, провела узагальнення даних фізико-хімічного аналізу, здійснила статистичну обробку результатів вивчення біологічної активності речовин.

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.

Конкретний особистий внесок дисертанта в одержання наукових результатів, що виносяться на захист. Дисертація є самостійно виконаним дослідженням автора. Спільно з науковим керівником визначені тема і завдання та складена програма дисертаційного дослідження. Дисертантка особисто виконала патентно-інформаційний пошук, проаналізувала наукову літературу за темою дослідження, самостійно виконала синтез сполук. Проведені дослідження, систематизація і статистичний аналіз результатів біологічної активності, самостійно проаналізовано та узагальнено результати фізико-хімічних методів аналізу речовин. Глазуною Т.В. самостійно написано всі розділи дисертації, сформульовані висновки і рекомендації, що захищаються.

Апробація результатів дисертації. За рішенням Вченої Ради Запорізького державного медичного університету МОЗ України (протокол № 7 від 04.02.2021 р.) та наказу ректора ЗДМУ від 01 червня 2020 р. № 211 фаховий семінар з попередньої експертизи дисертації відбувся 08.02.2021 р. на кафедрі фізколоїдної хімії, д. фарм. н., професора Каплаушенко А. Г. та за участю призначених рецензентів д. фарм. н., професора Одинцова В.М., д. фарм. н., доцента Іванченко Д.Г., а також запрошених співробітників кафедр біологічної хімії, аналітичної хімії, технології ліків, фізколоїдної хімії, фармакогнозії, фармакології та ботаніки, органічної та біоорганічної хімії, природничих дисциплін для іноземних студентів та токсикологічної хімії Запорізького державного медичного університету МОЗ України.

Недоліки дисертації щодо її змісту та оформлення. Дисертаційна робота Глазунової Тетяни Вікторівни «Дослідження синтетичних, фізико-хімічних і біологічних властивостей 4-аміно-5-R-1,2,4-триазол-3-тіолу» (науковий керівник – зав. кафедрою природничих дисциплін для іноземних студентів та токсикологічної хімії ЗДМУ, доктор фармацевтичних наук,

професор Панасенко О.І.) є закінченим науковим дослідженням, у якому отримані нові науково обґрунтовані результати щодо синтезу, дослідження фізико-хімічних та біологічних властивостей нових похідних 4-аміно-5-R-1,2,4-триазол-3-тіолу. Результати дисертаційного дослідження відрізняються науковою новизною і практичним значенням для сучасної фармації.

Принципових зауважень щодо змісту і оформлення дисертації немає, окремі стилістичні помилки не знижують загальну цінність дисертації.

За формою і структурою дисертація відповідає основним вимогам, що пред'являються до дисертації на здобуття ступеня доктора філософії.

Відповідність дисертації вимогам, що пред'являються до дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії. Дисертаційна робота Глазунової Тетяни Вікторівни «Дослідження синтетичних, фізико-хімічних і біологічних властивостей 4-аміно-5-R-1,2,4-триазол-3-тіолу» (науковий керівник – зав. кафедрою природничих дисциплін для іноземних студентів та токсикологічної хімії ЗДМУ, доктор фармацевтичних наук, професор Панасенко О.І.) є цілісним і завершеним науковим дослідженням, в якому сформульовані та обґрунтовані положення та висновки, які сприяють вирішенню актуальної медико-соціальної проблеми, пов'язаної з розробкою стратегій спрямованого пошуку нових лікарських засобів з вираженою біологічною активністю. Результати дисертаційного дослідження відрізняються науковою новизною і практичним значенням для сучасної фармацевтичної та медичної галузей. За формою і структурою дисертація відповідає основним вимогам, що пред'являються до дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії.

ВИСНОВОК

Розглянувши дисертацію Глазунової Тетяни Вікторівни «Дослідження синтетичних, фізико-хімічних і біологічних властивостей 4-аміно-5-R-1,2,4-триазол-3-тіолу» та наукові публікації, у яких висвітлені основні наукові результати дисертації, визначивши особистий внесок у всіх зарахованих за темою дисертації наукових публікаціях, опублікованих із співавторами

(додаток 1), а також за результатами попередньої експертизи (фахового семінару) вважаємо, що робота актуальна для сучасної фармацевтичної та медичної хімії, являє собою самостійно виконану закінчену наукову працю, яка проведена із застосуванням сучасних методів експериментального дослідження, має наукову новизну, практичну значимість, адекватна поставленій меті та задачам. Основні результати, нові наукові положення та висновки, сформульовані у дисертації, повністю висвітлені в наукових публікаціях, зарахованих за темою дисертації, в роботі відсутні порушення академічної доброчесності. За результатами перевірки дослідницької апаратури, на якій виконувалися дисертаційні дослідження, видано Експертний метрологічний висновок № 337 від 06.10.2020 року. Дисертаційна робота повністю відповідає вимогам передбаченим п. 10 «ПОРЯДКУ проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України № 167 від 6 березня 2019 р., відносно дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії та може бути рекомендована до офіційного захисту в спеціалізованій Вченій раді.

Комісія рекомендує ректору ЗДМУ порушити клопотання перед МОН України про утворення спеціалізованої Вченої ради для розгляду та проведення разового захисту дисертації Глазунової Тетяни Вікторівни у складі:

Голова спеціалізованої Вченої ради: доктор фармацевтичних наук, професора Каплаушенко Андрія Григоровича, завідувача кафедри фізикоїдної хімії Запорізького державного медичного університету МОЗ України, м. Запоріжжя.

Рецензент: доктор фармацевтичних наук, професор Одинцова Віра Миколаївна, професор кафедри фармакогнозії, фармакології та ботаніки Запорізького державного медичного університету МОЗ України, м. Запоріжжя.

Рецензент: доктор фармацевтичних наук, доцент Іванченко Дмитро

Григорович, доцент кафедри біологічної хімії Запорізького державного медичного університету МОЗ України, м. Запоріжжя.

Опонент: доктор фармацевтичних наук, професор Колісник Сергій Вікторович, професор кафедри аналітичної хімії Національного фармацевтичного університету МОЗ України, м. Харків.

Опонент: доктор хімічних наук, професор Коваленко Сергій Миколайович, професор кафедри органічної хімії Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна МОН України, м. Харків.

Голова комісії та фахового семінару з попередньої експертизи дисертації:

доктор фармацевтичних наук, професор Каплаушенко А.Г.

Рецензенти:

доктор фармацевтичних наук, професор Одинцова В.М.

доктор фармацевтичних наук, доцент Іванченко Д.Г.



**СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ АВТОРОМ ПРАЦЬ НА ТЕМУ
ДИСЕРТАЦІЇ:**

1. Гостра токсичність і залежність «структура-дія» 4-(R-бензиліден-аміно)-5-метил-1,2,4-триазол-3-тіонів / Т. В. Кравченко, Є. С. Пругло, О. І. Панасенко, Є. Г. Книш. *Актуальні питання фармац. і мед. науки та практики*. 2017. № 2 (14). С. 152–155. (Особистий внесок – участь у проведенні літературного пошуку, проведення експериментальних досліджень, участь у обговоренні результатів та підготовка тексту статті).

2. Kravchenko T. V., Panasenko O. I., Knysh Ye. H. Analgesic activity of 4-amino-5-methyl-1,2,4-triazol-3-thiones. *Актуальні питання фармац. і мед. науки та практики*. 2018. № 3 (28). С. 292–295. (Особистий внесок – участь у проведенні літературного пошуку, проведення експериментальних досліджень, участь у обговоренні результатів та підготовка тексту статті).

3. Kravchenko T. V. The search for new 4-amino-5-methyl-4H-1,2,4-triazole-3-thion derivatives with diuretic activity. *Запорозж. мед. журн.* 2018. Т. 20 № 3 (108). С. 421–424.

4. Kravchenko T. V., Panasenko O. I., Knysh Ye. H. Antipyretic activity of the new 2-(((3-mercapto-5-methyl-4H-1,2,4-triazol-4-yl)imino)methyl)-5-R-benzoates. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2018. № 5 (15). P. 51-54. (Особистий внесок – участь у проведенні літературного пошуку, проведення експериментальних досліджень, участь у обговоренні результатів та підготовка тексту статті).

5. Tetiana V. Hlazunova, Olexandr I. Panasenko, Yevhen G. Knysh. The synthesis of 3-methyl-6-R-[1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazole derivatives. *Journal of Organic and Pharmaceutical Chemistry*. 2020. Vol. 18, Iss. 2 (70). P. 40-43. (Особистий внесок – участь у проведенні літературного пошуку, проведення експериментальних досліджень, участь у обговоренні результатів та підготовка тексту статті).

6. Kravchenko T. V., Panasenko O. I., Knysh Ye. H. Actoprotector activity of 4-R-(ilidenamino)-5-R-4H-1,2,4-triazole-3-thiols / *Science Review*. 2019. № 9 (26). P. 23-26. (Особистий внесок – участь у проведенні літературного пошуку, проведення експериментальних досліджень, участь у обговоренні результатів та підготовка тексту статті).

Патенти

7. Пат. на корисну модель 120538 Україна, МПК (2017.01) C07D 249/00, A61K 31/41. 4-((4-Метоксибензиліден)аміно)-5-метил-4H-1,2,4-триазол-3-тіол, який проявляє актопротекторну активність / Є. Г. Книш, О. І. Панасенко, А. А. Сафонов, Т. В. Кравченко ; № u201508833 ; заявл. 25.04.17 ; опубл. 10.11.17. Бюл. № 21. (Особистий внесок – проведення літературного аналізу і патентного пошуку за обраною темою, виконання експериментальної частини, підготовка заявки до подачі в Укрпатент).

Тези доповідей

8. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості 5-(2-(R-іліден)-гідразиніл)-4-феніл-4H-1,2,4-триазол-3-тіолів та їх похідних / Кравченко Т. В., Саліонов В. О., Панасенко О. І., Книш Є. Г. *Фармація XXI століття: тенденції та перспективи* : матеріали VIII Національного з'їзду фармацевтів України, 13-16 верес. 2016 р. Х., 2016. С. 32. (Особистий внесок – участь у проведенні експериментальних досліджень, підготовка тез до друку).

9. Кравченко Т. В., Книш Є. Г. Дослідження протимікробної та протигрибкової активності похідних 4-аміно-5-метил-4H-1,2,4-триазол-3-тіолу. *Здобутки теоретичної медицини в практику охорони здоров'я* : матеріали Всеукр. наук.-практ. конференції, 23-24 берез. 2017 р. Запоріжжя, 2017. С. 4. (Особистий внесок – участь у проведенні експериментальних досліджень, підготовка тез до друку).

10. Kravchenko T. V. Biological activity of 4-amino-5-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-thione derivatives. *Сучасні тенденції розвитку медичної науки та медичної практики* : зб. тез наук. робіт учасників Міжнар. наук.-практ. конференції, 21-22 груд. 2018 р. Л., 2018. С. 106-107.

11. Кравченко Т. В. Вивчення діуретичної активності 4-аміно-5-метил-4H-1,2,4-триазол-3-тіону. *Актуальні питання сучасної медицини і фармації* : матеріали III Міжнар. наук.-практ. конференції (до 50-річчя заснування ЗДМУ), 18-25 квіт. 2018 р. Запоріжжя, 2018. С. 156.

12. Кравченко Т. В., Панасенко О. І., Книш Є. Г. Синтез в ряду нових N-(3-бromo-4-флуоробензиліден)-5-метил-3-(R-тіо)-4H-1,2,4-триазол-4-амінів. *Ліки-людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів* : матеріали III Міжнар.наук.-практ. конференції, 14-15 берез. 2019 р. Х., 2019. С. 155. (Особистий внесок – участь у проведенні експериментальних досліджень, підготовка тез до друку).