ВИСНОВОК
ПРО НАУКОВУ НОВИЗНУ, ТЕОРЕТИЧНЕ ТА ПРАКТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

Холодняк Олени Валеріївни

«*N*-(R-Карбамотіоіл)циклоалкілкарбоксаміди: синтез, модифікація, фізико-хімічні та біологічні властивості»

на здобуття ступеня доктора філософії у галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація»

Комісія, створена згідно з Наказом ректора Запорізького державного медичного університету від 18 травня 2021 р.№ 258 у складі професора кафедри фармакогнозії, фармакології та ботаніки ЗДМУ, доктора фармацевтичних наук, професора Одинцової Віри Миколаївни (голова) та рецензентів: доктора фармацевтичних наук, професора, завідувача кафедри фізичної та колоїдної хімії – Каплаушенка Андрія Григоровича і доцента кафедри органічної і біоорганічної хімії, доктора фармацевтичних наук – Воскобойніка Олексія Юрійовича, проаналізувала результати виконання здобувачем ступеня доктора філософії, аспірантом кафедри органічної і біоорганічної хімії ЗДМУ Холодняк Оленою Валеріївною освітньо-наукової програми «Фармація», індивідуального плану наукових досліджень; ознайомилася з текстом дисертації та опублікованими науковими працями за напрямом дисертації, а також заслухала доповідь здобувача у вигляді презентації дисертаційної роботи на фаховому семінарі та відповіді здобувача на запитання учасників семінару.

Актуальність теми дисертації. В ряду ефективних реагентів, які широко використовуються в органічній хімії для створення нових органічних молекул, важливе місце займають ацилізотіоціанати. Значний інтерес до даного класу сполук пов'язаний, по-перше, з можливістю синтезу на їх основі різних типів як ациклічних (заміщені тіосечовини, тіосемикарбазиди тощо), так і гетероциклічних речовин або похідних (тіазол, тіадіазол, триазол, оксадіазол та

інші); по-друге, з широким застосуванням продуктів їх модифікації у різних галузях промисловості (ліганди комплексних сполук, фотосенсибілізатори, антикорозійні засоби, оптичні матеріали); по-третє, з можливістю проектування масивів біологічно активних речовин, які б забезпечували високу спорідненість до «біомішеней». Тим більш, що ациклічні та гетероциклічні сполуки, синтезовані на їх основі, виявляють різносторонню біологічну активність і застосовуються як лікарські засоби для корекції та лікування різноманітних патологічних станів.

Незважаючи на велику кількість досліджень, присвячених синтезу, перетворенню та біологічній активності ацилізотіоціанатів та їх похідних, маловивченими реагентами на сьогодні залишаються циклоалкілкарбоніл ізотіоціанати. З позиції молекулярного дизайну та структурної модифікації біологічно активних речовин введення ліпофільних «фармакофорних» циклоалкільних (циклопропан, циклобутан, циклопентан, циклогексан та інших) фрагментів до молекул забезпечує додаткові міжмолекулярні взаємодії з ензимами і, безперечно, призведе до посилення або зміни вектору біологічної активності. Зазначене дасть змогу розширити потенціал біологічно активних речовин, які можуть послужити базою створення нових лікарських засобів з високою біодоступністю, мінімальною токсичністю та відсутністю побічних ефектів або знайти застосування у інших галузях.

Дисертаційна робота виконана згідно з планом науково-дослідних робіт Запорізького державного медичного університету за темою: «Циклоалкілкарбонілізотіоціанати – ефективні прекурсори для синтезу заміщених тіосечовин та побудови гетероциклічних систем» (проблема «Фармація», № держ. реєстрації 0118U004261; термін виконання 2018-2022 рр.).

Новизна дослідження та одержаних результатів. Вперше обґрунтовано та реалізовано стратегію пошуку сполук з визначеними типами біологічної дії серед продуктів взаємодії ацилізотіоціанатів з *N*-нуклеофілами та речовин утворених при їх структурній модифікації.

Розроблено та апробовано однореакторний метод синтезу неописаних *N*-циклоалканкарбоніл-*N′*-арилтіосечовин, що передбачає послідовне додавання еквімолекулярних кількостей амоній тіоціанату та *N*-нуклеофілів (заміщені аніліни, аміноарил(бензил-)-карбонові кислоти, 4-аміно-бензенсульфокислота та її амід) до циклоалканкарбоніл хлоридів, встановлено особливості взаємодії генерованих *in situ* циклоалканкарбоніл ізотіоціанатів з бінуклеофілами.

Вперше виявлено особливості взаємодії циклоалканкарбоніл ізотіоціанатів з гідразин гідратом, показано, що основним продуктами реакції є *N*-(2-(циклоалканкарбоніл)гідразін-1-карбонотіоіл)циклоалканкарбоксаміди, які одержані альтернативною взаємодією вихідних сполук з гідразидами відповідних карбонових кислот.

Розроблена оригінальна методика синтезу дизаміщених тіосемикарбазидів, яка з успіхом була застосована для одержання цілого ряду невідомих N-(2-(фенілоксо-(тіо)ацетил-(ароїл-, гетароїл-)гідразин-1-карбонотіоіл)циклоалканкарбоксамідів та 2-(циклопропанкарбоніл)карбонотіоіл)-гідразин-1-карбо-(тіо-)-амідів. Підібрані оптимальні умови синтезу (тривалість реакції, температура) зазначених сполук для запобігання їх спонтанної циклізації або гетероциклізації у відповідні заміщені триазол-5-тіони.

Встановлено, що діацилтіосемікарбазиди за умов реакції циклізації у концентрованих мінеральних кислотах, зазнають додаткового гідролітичного відщеплення циклоалканкарбонільного залишку, що веде до утворення відомих 5-R-2-аміно-1,3,4-тіадіазолів.

Вперше опрацьовано підходи до синтезу оригінальних 4-циклоалканкарбоніл-3-(аміно-, фенілоксо-(тіо)метил-1,5-дигідро-4*H*-1,2,4-триазол-5-тіонів тривалим нагріванням відповідних дизаміщених тіосемикарбазидів в органічних розчинниках. Не вдалося розширити дану реакцію на інші діацилтіосемікарбазиди, останні зазнають гетероциклізації у присутності натрій гідроксиду з утворенням відомих 5-R-2,4-дигідро-3*H*-1,2,4-триазол-3-тіонів.

Вперше синтезовані *N*-(4-оксо-3-R-тіазолідин-2-іліден)циклоалканкарбоксаміди взаємодією дизаміщених тіосечовин або діацилтіосемікарбазидів з метил(бутил) хлорацетатом у присутності калію ацетату або у ДМФ у присутності триетиламіну, запропонований однореакторний метод синтезу 5-ариліденпохідних 3-R-4-тіазолідинонів на основі [2+3]-циклоконденсації з подальшою конденсацією з 4-нітробензальдегідом за Кневенагелем.

На основі системного опрацювання результатів *in silico, in vitro, in vivo* експериментів та SAR-аналізу сформовано та запропоновано стратегію пошуку оригінальних БАР, ідентифіковані «структури-лідери» з діуретичною, протисудомною, протимікробною, протигрибковою та рістстимулюючою активністю. Виявлено 2 потенційні фунгіцидні агенти, які за значеннями мінімальної інгібуючої концентрації, широтою спектра дії щодо фітопатогенних грибів, перевищують препарат «Ципроконазол» та не проявляють мутагенну дію по відношенню до *Salmonella* TA 98 та TA 100.

Теоретичне та практичне значення отриманих результатів. Розроблені препаративні методи синтезу та виявлені закономірності зв'язку «будова - активність» можуть бути використані для цілеспрямованого пошуку біологічно активних речовин серед маловідомих *N*-(R-карбамотіоіл)циклоалкілкарбоксамідів. Проведене системне дослідження фізичних та хімічних властивостей синтезованих сполук є важливим для теорії та практики сучасної медичної хімії.

Результати наукових досліджень впроваджено у науково-дослідну та навчальну роботу кафедри фармації та технології органічних речовин ДВНЗ «Український державний хіміко-технологічний університет», кафедри фармацевтичної хімії Національного фармацевтичного університету, кафедри фармацевтичної хімії Тернопільського державного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського, кафедри фармацевтичної, органічної і біоорганічної хімії Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, кафедри фізичної, органічної та неорганічної хімії Дніпровського

національного університету ім. Олеся Гончара.

Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації. Для одержання сполук були використані загальноприйняті методи органічного синтезу, для встановлення особливостей перебігу реакцій, визначення чистоти та структури синтезованих сполук були використані фізико-хімічні методи, зокрема: елементний аналіз, хроматомас-спектрометрія, ІЧ-, ^{1}H та ^{13}C ЯМР-спектроскопія. Докінгові дослідження здійснювали з використанням програми AutoDock 4.2, структури біомішеней отримано з Protein Data Bank (PDB), конформери генерували у силовому полі MMFF94x методом стохастичного пошуку, розрахунок молекулярних дескрипторів здійснювався з допомогою програм HyperChem 7.5, Dragon 5.5, MOPAC2012, LogP ACDLabs. Для вивчення біологічної активності синтезованих сполук використовувались методи *in vitro* та *in vivo,* SAR-аналіз, статистичну обробку отриманих даних проводили з використанням програми Statistica 10.0 і Microsoft Excel.

Достовірність первинних матеріалів дисертації перевірена комісією, яка була створена наказом ректора Запорізького державного медичного університету від 07.10.2020 року № 379 «Про склад комісії з перевірки первинної науково-дослідної документації ЗДМУ», у складі: головуючий – д. мед. н., професор Усачова О. В.; секретар – д. б. н., доцент Павлов С. В.; д. фарм. н., професор Одинцова В. М. (фармацевтичний напрямок); головний метролог Марченко С. М. Усі документи оформлені згідно з існуючими вимогами, 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 інструментарем. За результатами повірки дослідницької апаратури видано Експертний метрологічний висновок від 27.04.2021 р № 354.

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, Холодняк О. 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 дисертаційної роботи опубліковано 15 наукових робіт, із них 2 статті у наукових фахових виданнях України, 2 статті у фахових виданнях іноземних держав – членів Євросоюзу. Серед публікацій 3 у виданнях, що індексуються базами даних Scopus та WoS (2 - Q2, 1- Q4) та 10 тез доповідей.

Конкретний особистий внесок дисертанта в одержання наукових результатів, що виносяться на захист. Аналіз і систематизація літературних даних, синтетичні експериментальні та частково біологічні дослідження виконані особисто автором. Постановка завдань, узагальнення отриманих результатів, формулювання основних положень та висновків обговорені з науковим керівником. В ході виконання дисертаційної роботи спільно з Навчальним медико-лабораторним центром Запорізького державного медичного університету (д. мед. н., проф. Абрамов А. В.), кафедрами фармакології, фармакогнозії та фармацевтичної ботаніки ЗДМУ (зав. каф., д. б. н., проф. Тржецинський С. Д., к. фарм. н. Носуленко І. С.), фармакології та медичної рецептури з курсом нормальної фізіології ЗДМУ (зав. каф., д. б. н., проф. Бєленічев І. Ф.), мікробіології, вірусології та імунології ЗДМУ (зав. каф., д. мед. н., проф. Камишний О. М.), загальної та клінічної фармації ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» (зав. кафедри, проф., д. фарм. н., Подтлетня О. А., к. фарм. н., Соколова К. В.) реалізовано виконання та узагальнення результатів вивчення біологічної активності та

вивчалась токсичність. На базах факультету сільського господарства та науки про харчові продукти Університету прикладних наук (м. Нойбранденбург, Німеччина) (Мейер Фатума, проф. Карл Штеффанс) проведено мікробіологічні та встановлена мутагенність на базі лабораторії ДП «Державний центр сертифікації і експертизи сільськогосподарської продукції» (м. Запоріжжя, зав. центру сертифікації Ставицький В.В.) проведено дослідження впливу синтезованих сполук на показники росту зернових культур. Спільно з ТОВ «Укроргсинтез» (м. Київ) реалізовано виконання та узагальнення результатів фізико-хімічних методів аналізу (^{1}H, ^{13}C ЯМР-спектроскопія, хроматомас-спектрометрія).

Результати власних експериментальних досліджень висвітлено у наукових працях, опублікованих у співавторстві. Співавторами наукових праць є науковий керівник, а також науковці, разом з якими проводились спільні дослідження фізико-хімічних, мікробіологічних та біологічних властивостей синтезованих сполук.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи доповідалися на Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання сучасної медицини і фармації» (до 50-річчя заснування ЗДМУ, 18-25.04.2018, 30.04.2018, Запоріжжя,), VII науково-практичній конференції з міжнародною участю «Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів» (27-28.09.2018, Тернопіль), науково-практичній конференція студентів «Студенти науковці ЗДМУ в сучасній медицині та фармації – 2019» в рамках I туру «Всеукраїнського конкурсу студентських наукових робіт з галузей звань і спеціальностей у 2018-2019 н. р. (06-07.02.19, Запоріжжя), Всеукраїнській науковій конференції «Актуальні задачі хімії: дослідження та перспективи» (17.04.2019, Житомир), VI Міжнародній науково-практичній конференції «Сучасні проблеми біології, екології та хімії» (16-17.10.2020, Запоріжжя), International E-conference «Contemporary pharmacy: issues, challenges and expectations!» (23.10.2020, Lithuania, Kaunas), XXVIII Міжнародній науково-практичній конференції молодих учених та студентів присвяченої 150-річчю з

дня народження М.О. Валяшка «Topical issues of new medicines development» (18-19 березня 2021 р., Харків), Всеукраїнській науковій конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Сучасні аспекти медицини та фармації – 2021» (15-16.04.2021, Запоріжжя), Науково-практичній конференції «Current Trends in Pharma-ceutical Chemistry and Standardization of Medicines» (25-26.05.2021, Тернопіль).

За рішенням Вченої Ради Запорізького державного медичного університету МОЗ України (протокол від 29.04.2021, № 10) та наказу ректора ЗДМУ від 18 травня 2021 р. № 258 фаховий семінар з попередньої експертизи дисертації відбувся 03.06.2021 в міжкафедральному тренінговому центрі ЗДМУ під головуванням д. фарм. н., професора кафедри фармакогнозії, фармакології та ботаніки ЗДМУ професора Одинцової В.М., та за участю призначених рецензентів д. фарм. н., професора Каплаушенка А. Г., доцента, д. фарм. н., Воскобойніка О. Ю., а також запрошених співробітників кафедр біологічної хімії, фармацевтичної хімії, медичної та фармацевтичної інформатики і новітніх технологій, фізколоїдної хімії, управління та економіки фармації., 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 Холодняк Олени Валеріївни «*N*-(R-Карбамотіоіл)цикло-алкілкарбоксаміди: синтез, модифікація, фізико-хімічні та біологічні властивості» (науковий керівник – зав. кафедрою органічної і біоорганічної хімії ЗДМУ, доктор фармацевтичних наук, професор Коваленко С. І.) є закінченим науковим дослідженням, у якому одержані нові науково обґрунтовані результати щодо синтезу, дослідження фізико-хімічних та біологічних властивостей нових похідних *N*-(R-Карба-мотіоіл)циклоалкілкарбоксамідів. Результати дисертаційного дослідження

вирізняються науковою новизною і практичним значенням для сучасної фармації.

Принципових зауважень щодо змісту і оформлення дисертації немає, окремі стилістичні помилки та невдалі вирази не знижають загальну цінність дисертації.

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

Відповідність дисертації вимогам, що пред'являються до дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії. Дисертаційна робота Холодняк Олени Валеріївни «*N*-(R-Карбамотіоіл)циклоалкілкарбоксаміди: синтез, модифікація, фізико-хімічні та біологічні властивості» (науковий керівник – зав. кафедри органічної і біоорганічної хімії ЗДМУ, доктор фармацевтичних наук, професор Коваленко С. 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 вирізняються науковою новизною і практичним значенням для галузі «Охорона здоров'я». За формою і структурою дисертація відповідає основним вимогам, що висуваютьються до дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії.

Дисертаційну роботу перевірено за допомогою антиплагіатної інтернет-системи StrikePlagiarism.com (від 1 березня 2021 року), за результатами якої плагіату в дисертації не виявлено.

ВИСНОВОК

Розглянувши дисертацію Холодняк Олени Валеріївни «*N*-(R-Карбамотіоіл)циклоалкілкарбоксаміди: синтез, модифікація, фізико-хімічні та біологічні властивості» 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) комісія вважає, що робота актуальна для сучасної фармації, є самостійно виконаною закінченою науковою працею, яка проведена із застосуванням сучасних методів експериментального дослідження, має наукову новизну, практичну значимість, адекватна поставленій меті та завданням. 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 повірки дослідницької апаратури, на якій виконувалися дисертаційні дослідження, видано Експертний метрологічний висновок від 27.04.2021 № 354. Дисертаційна робота повністю відповідає вимогам передбаченим п. 10 «ПОРЯДКУ проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 6 березня 2019 р. № 167, 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 Холодняк Олени Валеріївни у складі:

Голова спеціалізованої Вченої ради: 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, професор Каплаушенко Андрій Григорович, завідувач кафедри фізколоїдної хімії Запорізького державного медичного університету МОЗ України, м. Запоріжжя;

Рецензент: доктор фармацевтичних наук Воскобойнік Олексій Юрійович, доцент кафедри органічної і біоорганічної хімії Запорізького державного медичного університету МОЗ України, м. Запоріжжя;

Опонент: доктор фармацевтичних наук, професор Омельянчик Людмила Олександрівна, декан біологічного факультету, професор кафедри хімії Запорізького національного університету МОН України, м. Запоріжжя.

Опонент: доктор фармацевтичних наук, професор Георгіянц Вікторія Акопівна, завідувач кафедри фармацевтичної хімії Національного фармацевтичного університету МОЗ України, м. Харків.

Голова комісії та фахового семінару з попередньої експертизи дисертації:

доктор фармацевтичних наук, професор В. М. Одинцова

Рецензенти:

доктор фармацевтичних наук, професор А. Г. Каплаушенко

доктор фармацевтичних наук, доцент О. Ю. Воскобойнік

Підпис А.Г. Каплаушенко О.Ю. Воскобойнік
ПІДТВЕРДЖУЮ
Начальник відділу кадрів Запорізького державного медичного університету
23 06 2021 р. Підпис Т.М. Фудуркашова
02010741

Додаток 1

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ АВТОРОМ ПРАЦЬ НА ТЕМУ ДИСЕРТАЦІЇ:

1. Novel acyl thiourea derivatives: synthesis, antifungal activity, gene toxicity, drug-like screening and molecular docking. Antypenko L., Meyer Fatuma, Kholodniak O., Jirásková Tereza, Troianova A., Buhaiova Vl., Cao Surui, Sadykova Zhanar, Kovalenko S., Garbe Leif, Steffens Karl. *Archive Pharmazie*, **2018**; 1–14. https://doi.org/10.1002/ardp.201800275. (*Дисертантка брала участь у проведенні літературного пошуку за темою, виконувала хімічну та частково біологічну експериментальну частину, узагальнювала результати, підготувала статтю до друку*).

2. Novel *N*-cycloalkylcarbonyl-*N'*-aryl-thioureas: Synthesis, Design, Antifungal Activity and Gene Toxicity. Olena V. Kholodniak, Maksym S. Kazunin, Fatuma Meyer, Sergiy I. Kovalenko, Karl G. Steffens. *Chemistry & Biodiversity*, **2020**, 17, e2000212. DOI: 10.1002/cbdv.202000212. (*Дисертантка брала участь у проведенні літературного пошуку за темою, виконувала хімічну експериментальну частину, брала участь в узагальненні результатів фізико-хімічних досліджень та підготовці статті до друку*).

3. Directed search for compounds that affect the excretory function of rat kidneys, among new cycloalkylcarbonyl thioureas and thiosemicarbazides derivatives. Kholodniak, O. V., Sokolova, K. V., Kovalenko, S. I., Pidpletnya, O. A. *Medical and Clinical Chemistry*, **2020,** (2), 5-16. doi.org/10.11603/mcch.2410-681X.2020.v.i2.11351. (*Дисертантка брала участь у проведенні літературного пошуку за темою, виконувала хімічну експериментальну частину, брала участь в узагальненні результатів фізико-хімічних і біологічних досліджень, підготовці статті до друку*).

4. Substituted (cycloalkylcarbonylthioureido)aryl-(benzyl-) carboxylic(sulfonic) acids: synthesis, antimicrobial and growth-regulating activity. O. V. Kholodniak, V. V. Stavytskyi, S. I. Kovalenko. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*, **2021**, Т. 14, №1(35). DOI:

10.14739/2409-2932.2021.1.226726 (*Дисертантка брала участь у проведенні літературного пошуку за темою, виконувала хімічну експериментальну частину, брала участь в узагальненні результатів фізико-хімічних і біологічних досліджень, підготовці статті до друку*).

5. Kholodniak O.V., Stavytskyi V.V., Kazunin M.S., Bukhtiayrova N. V., Berst G.G., Belenichev I.F., Kovalenko S.I. (**2021).** Design, synthesis and anticonvulsant activity of new Diacylthiosemicarbazides. *Biopolymers and Cell*. 37(2): 125-142. (*Дисертантка брала участь у проведенні літературного пошуку за темою, виконувала хімічну експериментальну частину, брала участь в узагальненні результатів фізико-хімічних і біологічних досліджень, підготовці статті до друку*).

6. Buhaiova V., Cao S., Troianova A., Jirásková T., Antypenko L., Sadykova Zh., Hassan F., Kholodniak O., Kovalenko S., Steffens K. Determination of gene toxicity of novel acyl thioureas derivatives. Всеукраїнська науко-практична конференція: "Актуальні питання сучасної медицини і фармації" (до 50-річчя заснування ЗДМУ), 18-25 квітня 2018 р., Запоріжжя: ЗДМУ, 2018. С. 145. (*Особистий внесок - виконала експериментальне дослідження, брала участь в узагальненні результатів та підготовці тез до друку*).

7. Troianova A., Jirásková T., Buhaiova V., Cao S., Antypenko L., Sadykova Zh., Hassan F., Kholodniak O., Kovalenko S., Steffens K. Antifungal activity examination of novel acyl thioureas ". Всеукраїнська науко-практична конференція: "Актуальні питання сучасної медицини і фармації" (до 50-річчя заснування ЗДМУ), 18-25 квітня 2018 р., Запоріжжя: ЗДМУ, 2018. С. 175. (*Особистий внесок – виконала експериментальне дослідження, брала участь в узагальненні результатів та підготовці тез до друку*).

8. Oleksii Antypenko, Lyudmyla Antypenko, Fatuma Meyer, Olena Kholodniak, Tereza Jiraskova, Anastasiia Troianova, Vladlena Buhaiova, Surui Cao, Zhanar Sadykova, Sergiy Kovalenko, Leif-Alexander Garbe, Karl G. Steffens. Novel acyl nhiourea derivatives: antifungal activity, drug-screening and molecular

docking. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів», 27-28 вересня 2018р., Тернопіль: ТДМУ, 2018. С.251-252. (*Особистий внесок – виконала експериментальне дослідження, брала участь в узагальненні результатів та підготовці тез до друку*).

9. Холодняк О.В., Троянова А., Бугайова В. Нові ацилтіосечовини з циклопропановим фрагментом, як перспективний клас протигрибкових засобів". Збірник тез доповідей Науково-практичної конференції студентів "Студенти-науковці ЗДМУ в сучасній медицині і фармації -2019", 06-07 лютого 2019 р., Запоріжжя: ЗДМУ, 2019. С 92. (*Особистий внесок – виконала експериментальне дослідження, брала участь в узагальненні результатів та підготовці тез до друку*).

10. Холодняк О.В., Ставицький В.В. Спрямований пошук рістстимуляторів з протигрибковою активністю серед *N-N'*-дизаміщених тіо- та семикарбазидів. Збірник матеріалів конференції: "Актуальні задачі хімії: Дослідження та перспективи", 17 квітня 2019 р., Житомир: ЖДУ ім. Івана Франка, 2019. С. 302. (*Особистий внесок – виконала експериментальне дослідження, брала участь в узагальненні результатів та підготовці тез до друку*).

11. Холодняк О.В., Коваленко С.І. *N*-(R-карбамотіоіл)циклоалкілкарбоксаміди – перспективний клас біологічно активних речовин. VI Міжнародна науково-практична конференція «Сучасні проблеми біології, екології та хімії», 16-17 жовтня 2020 р., Запоріжжя: ЗДМУ, 2020. С 196-197. (*Особистий внесок – виконала експериментальне дослідження, брала участь в узагальненні результатів та підготовці тез до друку*).

12. Olena Kholodniak, Serghii Kovalenko, Igor Belenichev. Design, synthesis and anticonvulsant activity cycloalkylcarbonyl thiosemicarbazides derivatives". International E-conference «Contemporary pharmacy: issues, challenges and expectations!», 23 жовтня 2020 р., Lithuania, Kaunas, 2020, С. 52. ISBN 978-

9955-15-669-7. (*Особистий внесок – брала участь у проведенні дослідження, обробці одержаних результатів та оформленні тез*).

13. О.В. Холодняк. Протисудомна активність нових діацилтіосемікарбазидів. XXVIII міжнародна науково-практична конференція молодих вчених та студентів присвячена 150-річчю з дня народження М.О. Валяшка- «Topical issues of new medicines development», 18-19 березня 2021р., Харків: НФаУ, 2021. С. 364-365. (*Особистий внесок – брала участь у проведенні дослідження, обробці одержаних результатів та оформленні тез*).

14. Холодняк О.В. *N*-(R-Карбамотіоіл) циклоалкілкарбоксаміди у реакціях циклізації. Мат. Всеукраїнської наукової конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Сучасні аспекти медицини та фармації-2021», 15-16 квітня 2021 р., Запоріжжя: ЗДМУ, 2021. С. 145-146. (*Особистий внесок – брала участь у проведенні дослідження, обробці одержаних результатів та оформленні тез*).

15. О.В. Холодняк, К.В. Соколова, С.І. Коваленко, О.А. Подплетня. Синтез та діуретична активність нових тіосечовин". Науково-практична конференція з міжнародною участю "Current Trends in Pharmaceutical Chemistry and Standardization of Medicines", 25-26 травня 2021р., Тернопіль: ТДМУ, 2021. С. 15-16. (*Особистий внесок – брала участь у проведенні дослідження, обробці одержаних результатів та оформленні тез*).