

ВІДГУК

офіційного опонента, завідувача кафедри загальної і клінічної фармакології та фармакогнозії Одеського національного медичного університету, доктора медичних наук, професора Рожковського Ярослава Володимировича на дисертаційну роботу Ковалю Андрія Ярославовича на тему «Пошук та вивчення речовин з анальгетичною, протизапальною та фригопротекторною дією серед нових похідних 5,7-діацил-3-Н(алкіл)-6-арил-5Н-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазину», представлену до захисту у разову спеціалізовану вчену раду ДФ 35.600.138 ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького» на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 - Охорона здоров'я за спеціальністю 222 - Медицина

Актуальність теми дисертації.

Актуальність дисертаційного дослідження Ковалю Андрія Ярославовича визначається тим, що проблема болю, запалення та впливу низьких температур залишається однією з ключових у клінічній медицині та фармакології. Біль є одним з найпоширеніших симптомів, з яким звертаються до лікаря, і він супроводжує безліч патологічних станів – від гострих травм до хронічних захворювань, а запальні процеси полягають в основі багатьох хвороб, включно з ревматологічними, кардіоваскулярними та нейродегенеративними. За даними ВООЗ, до 30% населення світу регулярно страждає від хронічного болю, а запальні захворювання, зокрема ревматоїдний артрит, вражають понад 18 мільйонів осіб. Знеболювальні препарати, особливо нестероїдні протизапальні засоби, посідають друге місце за частотою призначень у світі, проте їх тривале застосування пов'язане з високою частотою побічних ефектів, зокрема з боку шлунково-кишкового тракту, серцево-судинної та нервової систем. Водночас формування резистентності до деяких засобів, зниження їхньої ефективності та токсичність при тривалому застосуванні посилюють потребу в нових фармакологічних підходах. Попри широке застосування відомих анальгетиків, насамперед опіоїдів, їх клінічне використання обмежене через ризики розвитку серйозних побічних ефектів, зокрема шлунково-кишкових ускладнень, медикаментозної залежності, толерантності та побічних ефектів з боку ЦНС. Актуальною залишається проблема болю запального походження, що супроводжує хронічні патології, де тривале запалення стає тригером змін у нервовій системі, включаючи нейропластичність та центральну сенсibiliзацію. Це вимагає розробки нових лікарських засобів, здатних ефективно впливати одночасно на механізми болю та запалення, маючи при цьому сприятливий профіль безпеки. Водночас холодові ураження (відмороження, загальна гіпотермія) становлять серйозну загрозу для військових, рятувальників, туристів і мешканців північних регіонів. Проблема ускладнюється обмеженою ефективністю наявних засобів та наявністю побічних реакцій, що часто змушує припиняти терапію.

Саме тому пошук нових, більш безпечних та ефективних знеболювальних, протизапальних та фригопротекторних препаратів є важливим

науковим і практичним завданням, спрямованим на поліпшення якості життя пацієнтів і зниження навантаження на систему охорони здоров'я. Перспективними у цьому плані є хімічні сполуки, що містять тριαзольний та/чи тіадіазольний фрагменти, яким притаманний значний знеболювальний та антиексудативний ефект.

Отже, дослідження, присвячене пошуку та вивченню речовин з анальгетичною, протизапальною та фригопротекторною дією серед нових похідних 5,7-діацил-3-Н(алкіл)-6-арил-5Н-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазину, є актуальним і своєчасним. Воно відповідає пріоритетним напрямкам розвитку медичної науки, має високу практичну значущість і відкриває перспективи для створення нових анальгетичних, протизапальних та фригопротекторних засобів.

Оцінка наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувача.

Дисертаційна робота Ковалю Андрія Ярославовича виконана в рамках науково-дослідної роботи ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького» «Синтез та перетворення нових фізіологічно-активних речовин – похідних неконденсованих і конденсованих сульфур- і нітрогеновмісних гетероциклів та споріднених гетероциклічних систем, з використанням методів *in silico* моделювання, вивчення фізико-хімічних властивостей та проведення фармакологічного скринінгу одержаних сполук, дослідження різних видів дикорослих та культивованих рослин західного регіону України з метою одержання нових лікарських засобів, розробка технології лікарських засобів нових складів та опрацювання сучасних методик фармацевтичного та токсикологічного аналізу» 2021-2025 (№ державної реєстрації 0121U107504) та науково-дослідної роботи Національного фармацевтичного університету «Фармакологічне вивчення біологічно активних речовин та лікарських засобів», 2014-2028 (№ державної реєстрації 0114U000956).

Дисертаційне дослідження проведено на високому науково-методичному рівні. Застосовані автором дослідницькі підходи дали змогу успішно реалізувати поставлені цілі. Усі наукові положення, зроблені висновки є аргументованими та логічно впливають із мети й завдань роботи.

За темою дисертації опубліковано 15 наукових робіт, у тому числі 5 статей, з них 4 у фахових виданнях України, 1 стаття у виданнях наукометричної бази Scopus, 1 патент на винахід України, 8 тез доповідей, 1 патент на корисну модель. В опублікованих працях знайшли відображення всі основні положення дисертаційної роботи, що свідчать про повноту викладу наукових положень та висновків, сформульованих у дисертації, та достатній рівень їх оприлюднення.

Новизна представлених теоретичних та/або експериментальних результатів проведених здобувачем досліджень, повнота викладу в опублікованих працях.

Достовірність отриманих результатів і наукова обґрунтованість підходів,

використаних у дисертаційному дослідженні, підтверджуються публікаціями автора у фахових наукових виданнях, що відповідають вимогам МОН України. Наукова новизна дисертаційної роботи полягає у встановленні раніше не описаних наукових даних щодо нових похідних 5,7-діацил-3-*H*(алкіл)-6-арил-5*H*-[1,2,4]тріазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазину. Зокрема:

Вперше проведено віртуальний скринінг за допомогою он-лайн сервісу SwissTargetPrediction нових похідні 5,7-діацил-3-*H*(алкіл)-6-арил-5*H*-[1,2,4]тріазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазину, який показав вірогідність широкого спектру біологічних активностей та дозволяє передбачити наявність знеболювальної активності та/чи протизапальної дії та став підставою експериментальної верифікації.

Проведено верифікацію антиноцицептивної та антиексудативної активності на моделях "гарячої пластини", оцтовокислих "корчів", "карагенінового набряку" та встановлено, що досліджувані сполуки виявляють виражену антиноцицептивну активність та певний антиексудативний ефект. Сполуки, найбільш активні як анальгетики, не виявили антиексудативного ефекту, а неактивні, як потенційні анальгетики, виявили протизапальний ефект, близький до такого в диклофенаку натрію.

Вперше в умовах *in silico* проведений молекулярний докінг нових похідних 5,7-діацил-3-*H*(алкіл)-6-арил-5*H*-[1,2,4]тріазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазину, згідно з яким протизапальний вплив сполуки виявляють переважно через вплив на ліпоксигеназоактивуючий протеїн та меншою мірою через 5-ліпоксигеназу, а вплив на циклооксигеназу-1 та циклооксигеназу-2 є меншим у порівнянні з референтними лікарськими засобами, однак ця взаємодія потенційно збільшує сумарний протизапальний ефект досліджуваних речовин. Також спостерігається невелика перевага взаємодії з циклооксигеназою-2, що свідчить про потенційний більш безпечний фармакологічний профіль цієї групи гетероциклів з меншою кількістю побічних ефектів.

Вперше визначено гостру токсичність та встановлено, що всі сполуки-хіти належать до IV класу токсичності за класифікацією Hoge та Sterner (малотоксичні), а також не виявляють суттєвої цитотоксичності для трансформованих клітин нирки ембріона людини лінії HEK293T і макрофагів миші лінії J774.2, що дозволяє розглядати їх як потенційно безпечні для подальших доклінічних досліджень.

Вперше встановлено, що за результатами скринінгу трьох похідних 5,7-діацил-3-*H*(алкіл)-6-арил-5*H*-[1,2,4]тріазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазину фригопротекторна активність не є загальною ознакою сполук цього ряду. Потужні фригопротекторні властивості на рівні препарату порівняння диклофенаку натрію виявляє лише сполука IFT_247.

Вперше показано, що IFT_247 чинить дозозалежний знеболювальний ефект. Доповнено наукові дані щодо механізму аналгетичної дії IFT_247, а саме що йому не притаманний опіоїдергічний вплив. Встановлено, що сполука IFT_247 не спричиняє ані стимулювального, ані пригнічувального впливу на центральну нервову систему.

Проведено поглиблене вивчення фригопротекторних властивостей, яке показало, що IFT_247 статистично значуще зменшує ступінь гіпотермії у щурів за двогодинної експозиції за -18°C при внутрішньошлунковому введенні (18 мг/кг) та запобігає розвитку синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові та тромбозу, зменшуючи вміст D-димеру та фібриногену в сироватці крові та нормалізуючи підвищений тромбіновий час у найгострішому періоді гострої холодової травми.

Вперше встановлено, що IFT_247 за гострої холодової травми пригнічує розвиток системної запальної реакції: запобігає збільшенню вмісту лейкотриєнів (В4 та тотальних), поступаючись за цією властивістю диклофенаку; подібно до диклофенаку значно зменшує до субнормального рівня рівень інтерлейкіну- 1β та до нормального – фактору некрозу пухлин альфа без впливу на інтерлейкін-6 та на зменшений вміст протизапальних цитокінів – інтерлейкін-4 та інтерлейкін-10, нормалізує збільшене співвідношення про- та протизапальних цитокінів.

Отримано нові дані, які свідчать, що за холодової травми рівень синтази оксиду азоту в печінці в щурів групи контрольної патології зменшується в 1,5 разу щодо інтактного контролю, що вказує на зменшення продукції оксиду азоту та може віддзеркалювати адаптивну реакцію на загальне охолодження – вазоконстрикцію задля зменшення втрат тепла. Під впливом диклофенаку натрію та сполуки IFT_247 рівень синтази оксиду азоту залишається на рівні інтактного контролю.

Наукова обґрунтованість отриманих результатів, наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.

Рівень наукової обґрунтованості дисертації підтверджується як масштабом охопленого матеріалу, так і глибиною проведеного аналізу. Автор продемонстрував вдалий вибір адекватних та інформативних експериментальних моделей, сучасних методологічних підходів і комп'ютерних методів дослідження.

Отримані результати підкріплені коректною обробкою даних, що свідчить про надійність висновків. Представлення матеріалу у вигляді структурованих таблиць, рисунків та графіків з числовими параметрами забезпечує його наочність і полегшує сприйняття. Висновки логічно випливають із отриманих результатів, відповідають цілям дослідження та підтверджують досягнення поставлених завдань.

Рівень виконання поставленого наукового завдання, оволодіння здобувачем методологією наукової діяльності.

Дисертант демонструє високий рівень наукової підготовки та вміння ефективно вирішувати складні наукові завдання. У своїй роботі Коваль Андрій Ярославович застосував широкий арсенал адекватних методів: фармакологічних, токсикологічних, гемостазіологічних, біохімічних та статистичних, а також сучасних методів дослідження *in silico* та *in vitro*, що дозволило комплексно дослідити фармакодинаміку та механізми дії нових

похідних 5,7-діацил-3-*H*(алкіл)-6-арил-5*H*-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазину. Таким чином, поставлені у дисертації наукові цілі були досягнуті на високому науково-методичному рівні, а здобувач підтвердив здатність до самостійного наукового пошуку, відповідного рівню доктора філософії.

Теоретичне та практичне значення результатів дослідження.

Одержані автором наукові результати дозволяють глибше зрозуміти шляхи фармакологічної корекції болю, запалення та гострої холодової травми при використанні похідних 5,7-діацил-3-*H*(алкіл)-6-арил-5*H*-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазину та дозволить у майбутньому оптимізувати напрямки фармацевтичного синтезу та отримати нові сполуки-кандидати в знеболювальні, протизапальні та фригопротекторні засоби.

Теоретичні та практичні результати дисертації обґрунтовують можливість створення на основі сполуки-лідера 1-(5-Ацетил-3-метил-6-феніл-5*H*-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазин-7-іл)-етанону нового неопіоїдного знеболювального засобу з виразною анальгетичною та фригопротекторною дією, а також з помірною протизапальною активністю.

Практичну цінність отриманих даних підтверджено Патентом України на винахід № 112372.

Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому.

Дисертаційна робота Ковалю Андрія Ярославовича викладена українською мовою і має структуру, що відповідає сучасним вимогам. Обрані методи дослідження дозволили досягти поставленої мети та вирішити завдання дисертації. Дисертаційна робота складається із анотації, вступу, огляду літератури, розділу, що містить відомості про матеріали та методи дослідження, 4 розділів експериментальних досліджень, загальних висновків, списку використаних джерел та додатків. Робота ілюстрована 18 таблицями та 32 рисунками. Список використаних джерел містить 320 найменувань, з них 46 кирилицею та 274 латиницею. Загальний обсяг дисертаційної роботи становить 213 сторінок машинописного тексту.

В Анотації (подана українською та англійською мовами) стисло наведені основні положення дисертаційної роботи.

У вступі автор логічно обґрунтовує актуальність теми наукової роботи й необхідність встановити залежність анальгетичного та/чи протизапального та/чи фригопротекторного ефектів у нових похідних 5,7-діацил-3-*H*(алкіл)-6-арил-5*H*-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазину від хімічної структури, виявити найбільш ефективну сполуку із знеболювальною та/чи протизапальною та/чи фригопротекторною дією та провести поглиблене вивчення її фармакологічних властивостей і безпечності на предмет придатності для створення нового лікарського засобу. У цьому розділі чітко визначені мета і завдання дослідження, вказана наукова новизна та практична цінність дисертаційної роботи, представлені матеріали апробації та публікації. Розділ викладений на 11 сторінках.

Перший розділ дисертації «Сучасні ненаркотичні анальгетики: плюси та мінуси їх фармакологічних властивостей, шляхи оптимізації (огляд літератури)» висвітлює данні першоджерел щодо основних механізмів анальгетичної та протизапальної дії та сучасних підходів до фармакотерапії болю, методів прогнозу анальгетичної та протизапальної активності. Слід відзначити наведені автором дані щодо похідних триазолу та тіадіазину як потенційних знеболювальних та протизапальних засобів, а також нестероїдних протизапальних засобів як потенційних фригопротекторів. У цьому розділі автор робить висновок про доцільність вивчення анальгетичної, протизапальної та фригопротекторної активності нових похідних 5,7-діацил-3*H*(алкіл)-6-арил-5*H*-[1,2,4]тріазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазину з метою пошуку найбільш активної сполуки для створення на її основі нового лікарського засобу. Розділ викладений на 33 сторінках, містить 3 рисунки.

Другий розділ «Матеріали та методи дослідження» містить відомості про тест-зразки, препарати та реактиви, характеристику лабораторних тварин, фармакологічні, біохімічні, гемостазіологічні, *in silico*, *in vitro* та статистичні методи, що використовувались у дослідженні. Розділ викладений на 22 сторінках, містить 1 рисунок, 2 формули та 5 таблиць.

Третій розділ «Скринінг нових похідних 5,7-діацил-3-*h*(алкіл)-6-арил-5*H*-[1,2,4]тріазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазину на анальгетичну та протизапальну активності» присвячено скринінговій оцінці анальгетичної та протизапальної активності похідних 5,7-діацил-3-*H*(алкіл)-6-арил-5*H*-[1,2,4]тріазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазинів з подальшою експериментальною верифікацією отриманих даних.

За допомогою он-лайн сервісу SwissTargetPrediction проведено прогноз фармакологічного спектру сполук, який показав вірогідність широкого спектру біологічних активностей, який дозволив передбачити ймовірність наявності знеболювальної активності та/чи протизапальної дії. Експериментальна верифікація антиноцицептивної активності 5,7-діацил-3-*H*(алкіл)-6-арил-5*H*-[1,2,4]тріазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазинів, що проводилась на моделях “гарячої пластини” та оцтовокислих “корчів”, засвідчила виразну антиноцицептивну активність досліджуваних сполук. На моделі ексудативного запалення проведена оцінка протизапального ефекту, яка продемонструвала, що більшості сполук притаманний помірний антиексудативний ефект, а сполуки, найбільш активні як анальгетики, не виявили виразного ефекту, проте неактивні як анальгетики, навпаки, виявили протизапальний ефект, близький до такого в диклофенаку натрію. Для подальших досліджень відібрані сполуки, що мають різні співвідношення знеболювальних та протизапальних властивостей. Розділ викладений на 23 сторінках, містить 5 рисунків та 4 таблиці.

У четвертому розділі «Поглиблені дослідження нових похідних 5,7-діацил-3-*H*(алкіл)-6-арил-5*H*-[1,2,4]тріазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазину» визначено з використанням методології молекулярного докінгу можливий механізм дії нових похідних. Вивчено гостру токсичність і цитотоксичність на культурах клітин ссавців (НЕК-293Т, J774.2) найбільш активних сполук та встановлено,

що ці сполуки є малотоксичними, а невисокі токсикометричні параметри є одним із аргументів для їх поглибленого доклінічного вивчення.

Виконано скринінг низки найактивніших сполук (IFT_247, IFT_251, IFT_180) на фригопротекторні властивості на моделі гострого загального охолодження у мишей та встановлено, що фригопротекторна активність не є загальною ознакою сполук цього ряду, а потужні фригопротекторні властивості на рівні препарату порівняння диклофенаку натрію виявляє сполука IFT_247. В цьому розділі автор робить висновок про доцільність подальшого поглибленого вивчення як потенційного протизапального, знеболювального та фригопротекторного засобу сполуки IFT_247. Розділ викладений на 16 сторінках, містить 6 рисунків та 4 таблиці.

У п'ятому розділі «Поглиблене дослідження центральних ефектів найбільш активної сполуки 1-(5-ацетил-3-метил-6-феніл-5Н-[1,2,4]тріазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазин-7-іл)-етанону» наведено результати оцінки дозозалежності знеболювального ефекту та оцінки опіоїдергічного компонента в механізмі дії сполуки IFT_247, які засвідчили, що досліджувана сполука чинить дозозалежний знеболювальний ефект, механізму якого не притаманний опіоїдергічний вплив. У тесті відкритого поля не виявлено небажаних ефектів на центральну нервову систему та суттєвого впливу сполуки IFT_247 на поведінку мишей. Розділ викладений на 9 сторінках, містить 3 таблиці.

Шостий розділ «Дослідження впливу 1-(5-ацетил-3-метил-6-феніл-5Н-[1,2,4]тріазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазин-7-іл)-етанону на перебіг гострої холодової травми в щурів» присвячений поглибленому дослідженню впливу IFT-247 на перебіг гострої холодової травми в щурів. Визначено вплив на температуру тіла та встановлено, що сполука IFT_247 зменшує ступінь гіпотермії у щурів.

Визначено вплив сполуки IFT_247 на стан системи гемостазу, який засвідчив, що досліджувана сполука запобігає розвитку синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання та тромбозу, зменшуючи вміст D-димеру та фібриногену в сироватці крові та нормалізуючи підвищений тромбіновий час.

Проведено оцінку низки показників запального каскаду. Показано, що сполука IFT_247 пригнічує розвиток системної запальної реакції: запобігає збільшенню вмісту лейкотриєнів (В4 та тотальних), поступаючи за цією властивістю диклофенаку; подібно до диклофенаку значно зменшує до субнормального рівня рівень ІЛ-1 β та до нормального – TNF- α без впливу на ІЛ-6 та на зменшений вміст протизапальних цитокінів – ІЛ-4 та ІЛ-10, нормалізує збільшене співвідношення про- та протизапальних цитокінів.

Визначено вплив сполуки IFT_247 на активність синтази оксиду азоту, який засвідчив, що за холодової травми її рівень у печінці щурів під впливом досліджуваної сполуки залишається на рівні інтактного контролю. Розділ викладено на 12 сторінках, включаючи 4 таблиці.

Дисертацію завершено дев'ятьма узагальненими висновками, які логічно відповідають поставленим завданням, розкривають наукову новизну дослідження та повністю базуються на отриманих автором експериментальних

даних. Вони адекватно відображають основний зміст і результати виконаної роботи.

Список використаної літератури включає 320 джерел із них 46 – кирилицею та 274 – латиницею, на які є посилання у роботі, оформлені згідно вимог. Дисертаційна робота завершується додатками, які включають список публікацій здобувача за темою дисертації, відомості про апробацію результатів дисертації та Патент України на винахід № 112372.

Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці.

Результати, отримані в межах дисертаційного дослідження, а також представлені в наукових публікаціях автора, можуть бути рекомендовані для використання в освітньому процесі на кафедрах фармакології, біохімії, патофізіології та суміжних дисциплін у закладах вищої медичної освіти.

Результати проведеного експериментального дослідження обґрунтовують доцільності подальших поглиблених досліджень механізмів фригопротекторної активності та впливу на стан окремих органів і систем за холодової травми сполуки-лідера (1-(5-Ацетил-3-метил-6-феніл-5*H*-[1,2,4]тріазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазин-7-іл)-етанону) та можливість створення на його основі нового неопіоїдного знеболювального засобу та фригопротектора.

Отримані результати мають прикладне значення і можуть бути використані у фармакологічних дослідженнях, що спрямовані на створення нових знеболювальних, протизапальних та фригопротекторних засобів, а також застосовані в діяльності науково-дослідних установ та профільних лабораторій у галузі експериментальної фармакології.

Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації, запитання до здобувача.

Зміст дисертації повною мірою відповідає заявленій темі дослідження та розкриває її основні положення. Робота виконана українською мовою та оформлена відповідно до чинних вимог. Загальна оцінка дисертації Ковалю Андрія Ярославовича є позитивною, проте слід звернути увагу на окремі зауваження:

1. Розділ 1 «Огляд літератури» занадто перевантажений, викладений на 33 сторінках, при цьому в окремих реченнях кількість посилань на окремі літературні джерела сягає 7-8 наукових праць. Хоча цілком достатнім було б обмежитись кількома основними останніми роботами оглядового характеру.
2. В розділі 4 автор, спираючись на результати молекулярного докінгу переконливо показав, що нові похідні тіадіазину можуть виявляти протизапальну дію переважно через вплив на 5-ліпоксигеназо активуючий протеїн та меншою мірою на 5-ліпоксигеназу. Участь ліпоксигеназних механізмів в реалізації протизапальної дії досліджуваних сполук можна було б підтвердити експериментально на зимозановій моделі

запального процесу, проте автор в експерименті використовує лише карагенінову модель набряку у тварин, яка переважно відображає циклооксигеназні механізми запального процесу.

3. Перед наведеними висновками дисертаційної роботи доцільно було б, згідно з існуючими рекомендаціями, надати так звану формулу дисертації, у якій стисло висловити суть наукової задачі та її нове вирішення, запропоноване дисертантом.

У процесі аналізу дисертаційної роботи виникло кілька запитань здебільшого дискусійного характеру, на які хотілося б отримати відповіді від дисертанта:

1. Чим можна пояснити встановлений Вами факт, що похідні тіадіазину, найбільш активні як анальгетики, не виявили виразного протизапального ефекту, а неактивні як анальгетики, навпаки, виявили протизапальний ефект, близький до такого в диклофенаку натрію?
2. Вами в досліджах встановлена невелика перевага взаємодії похідних тіадіазину з циклооксигеназою-2. Які потенційні переваги фармакологічного профілю цих речовин з цим пов'язані?
3. Яке місце можуть зайняти похідні тіадіазину в сучасній класифікації нестероїдних протизапальних лікарських засобів?
4. З огляду на встановлені механізми дії, сполука-лідер IFT_247 здатна стабілізувати гемостаз лише за умов холодової травми, чи теоретично можливий її позитивний вплив на показники гемостазу й при інших патологічних станах?

Незважаючи на окремі незначні зауваження, дисертаційна робота, подана до захисту, вирізняється високим науковим рівнем. Виявлені недоліки не впливають на загальну якість дослідження, не зменшують його теоретичної та практичної значущості, наукової новизни і обґрунтованості сформульованих висновків.

Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності.

У процесі ознайомлення з дисертаційною роботою Ковалю Андрія Ярославовича на тему «Пошук та вивчення речовин з анальгетичною, протизапальною та фригопротекторною дією серед нових похідних 5,7-діацил-3-Н(алкіл)-6-арил-5Н-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазину», а також під час аналізу його наукових публікацій, не було виявлено порушень принципів академічної доброчесності. Ознак плагіату, фальсифікації результатів або інших недоброчесних дій не зафіксовано. Виявлені текстові збіги відповідають авторським публікаціям або є загальноновживаними науковими формулюваннями, усі цитати належно оформлені з посиланням на відповідні джерела.

Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.

Дисертаційна робота Ковалю Андрія Ярославовича на тему «Пошук та вивчення речовин з анальгетичною, протизапальною та фригопротекторною дією серед нових похідних 5,7-діацил-3-Н(алкіл)-6-арил-5Н-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазину» присвячена встановленню залежності анальгетичного та/чи протизапального та/чи фригопротекторного ефектів у нових похідних 5,7-діацил-3-Н(алкіл)-6-арил-5Н-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазину від хімічної структури, виявленню найбільш ефективної сполуки із знеболювальною та/чи протизапальною та/чи фригопротекторною дією та проведенню поглибленого вивчення її фармакологічних властивостей і безпечності на предмет придатності для створення нового лікарського засобу.

За актуальністю, глибиною проведених досліджень, теоретичною та практичною значущістю отриманих результатів, науковою новизною, методологічною чіткістю, достатністю оприлюднення наукових матеріалів, а також рівнем апробації на наукових форумах різного рівня рецензована робота повністю відповідає вимогам «Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», затверджено Постановою Кабінету Міністрів України від 19.05.2023 № 502 щодо здобуття ступеня доктора філософії та вимогам до оформлення дисертації, затвердженими наказом МОН України від 12 січня 2017 року № 40 (зі змінами внесеними згідно з наказом МОН України від 31.05.2019 № 759), а її автор Коваль Андрій Ярославович заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Офіційний опонент:

завідувач кафедри загальної і

клінічної фармакології та фармакогнозії

Одеського національного медичного університету

доктор медичних наук, професор

