

ВІДГУК

офіційного опонента, завідувачки кафедри анестезіології, інтенсивної терапії та медицини невідкладних станів ФПО Дніпровського державного медичного університету, доктора медичних наук, професора

Кравець Ольги Вікторівни

на дисертаційну роботу здобувача кафедри менеджменту в охороні здоров'я, фармакотерапії і клінічної фармації Державного некомерційного підприємства «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького»

МОЗ України

Ковалю Андрія Ярославовича

«Пошук та вивчення речовин з анальгетичною, протизапальною та фригопротекторною дією серед нових похідних 5,7-діацил-3-*H*(алкіл)-6-арил-5*H*-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]гіадіазину», представлену до захисту в спеціалізовану вчену раду ДФ35.600.138 Державного некомерційного підприємства «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького» на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина»

1. Ступінь актуальності обраної теми

Біль – це неприємний сенсорний та емоційний досвід, який щодня вражає значну кількість людей. Хронічний біль, який визнано однією з головних причин інвалідності, є значним тягарем, зокрема економічним, для понад 30% людей у світі. Окрім цього, біль є універсальним симптомом при бойових пораненнях. У результаті понад трьох років широкомасштабної війни в Україні, відсоток травм зріс внаслідок ракетних та артилерійських обстрілів, включно з втратою кінцівки (кінцівок) та мінно-вибухових ушкоджень. Серед постраждалих не лише військові, але й цивільні люди. Ще одним наслідком є посилення впливу на пацієнтів із болем психосоціальних факторів. Також актуальною медичною та соціальною проблемою залишається гостра холодова травма, що особливо часто виникає у військових, представників екстремальних видів спорту, осіб, що не мають житла. Менеджмент болю та лікування холодової травми досі залишаються складним завданням.

Для фармакотерапії болю можуть використовуватись більшість нестероїдних протизапальних засобів (ібупрофен, диклофенак, німесулід тощо) чи анальгетиків-антипіретиків (парацетамол, метамізол натрію). При сильному больовому синдромі застосовуються такі анальгетики як кеторолак, декскетопрофен, лорноксикам, в окремих випадках використовуються опіоїдні анальгетики. Проте сьогодні система охорони здоров'я потребує нових знеболювальних, протизапальних і фригопротекторних засобів, анальгетиків зокрема, оскільки відомі лікарські засоби не повною мірою задовольняють вимоги сучасної клінічної практики з огляду на ефективність та профіль

безпеки. Саме тому ведеться пошук нових речовин із зазначеними властивостями, що б могли стати основою для створення нового більш ефективного та безпечного вітчизняного лікарського засобу.

З огляду на зазначене, дисертаційна робота Ковалю А.Я., що присвячена пошуку та вивченню перспективних речовин з анагетичною, протизапальною та фринопротекторною дією серед нових похідних 5,7-діацил-3-*H*(алкіл)-6-арил-5*H*-[1,2,4]тріазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазину, виявленню сполуки-лідера, конкурентоспроможної із сучасними аналогами на предмет придатності для створення нового лікарського засобу є актуальною.

2. Оцінка наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувача

Робота 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). Дисертант є співвиконавцем зазначених тем. Досліджувані у дисертаційній роботі Ковалю А.Я. сполуки (загальна кількість становить 23) синтезовано у відділі синтезу фізіологічно-активних речовин Державної Установи «Інститут фармакології та токсикології Національної Академії Медичних Наук України» (м. Київ) під керівництвом доктора фармацевтичних наук, професора Анатолія Михайловича Демченка.

Належний науковий рівень дисертаційної роботи забезпечений дотриманням усіх вимог до кваліфікаційних робіт на здобуття ступеня доктора філософії на етапі її планування та на етапі її виконання.

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях

За матеріалами дисертації Ковалю А.Я. опубліковано 15 наукових робіт. Серед них 1 стаття у журналі, що індексуються науково-метричною базою SCOPUS, 4 статті в наукових фахових виданнях України, 1 патент на винахід України та 1 патент на корисну модель. Крім того, 8 наукових праць засвідчують апробацію матеріалів дисертації зокрема на науково-практичних конференціях професійного спрямування.

3. Новизна представлених результатів проведених здобувачем досліджень

У дослідженні вперше проведено віртуальний скринінг за допомогою он-лайн сервісу SwissTargetPrediction нових похідні 5,7-діацил-3-Н(алкіл)-6-арил-5Н-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазину, який показав вірогідність широкого спектру біологічних активностей, що може бути пов'язаний із впливом на різні рецепторні та ферментні системи організму, дозволяє передбачити наявність знеболювальної активності та/чи протизапальної дії та став підставою експериментальної верифікації.

Проведено верифікацію антиноцицептивної активності 5,7-діацил-3-Н(алкіл)-6-арил-5Н-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазинів на моделях “гарячої пластини” та оцтовокислих “корчів” з метою виявлення центрального та периферичного впливу на ноцицептивну систему відповідно, засвідчила, що досліджувані сполуки виявляють виражену антиноцицептивну активність.

Результати дослідження засвідчили, що похідні 5,7-діацил-3-Н(алкіл)-6-арил-5Н-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазину мають певний антиексудативний ефект, котрий за своєю активністю поступається диклофенаку натрію, що є референтним лікарським засобом. Тож, сполуки, найбільш активні як анальгетики, не проявили антиексудативного ефекту, а неактивні, як потенційні анальгетики, виявили протизапальний ефект, близький до того, що проявляє диклофенак натрію.

Вперше в умовах *in silico* проведений молекулярний докінг нових похідних 5,7-діацил-3-Н(алкіл)-6-арил-5Н-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазину. Відповідно до отриманих результатів протизапальну дію сполуки виявляють переважно через вплив на ліпоксигеназоактивуєчий протеїн та менше 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 виявлено невелику перевагу взаємодії з циклооксигеназою-2, що свідчить про потенційний більш безпечний фармакологічний профіль цієї групи гетероциклів з меншою кількістю побічних реакцій.

У роботі вперше визначено гостру токсичність при одноразовому внутрішньошлунковому введенні мишам та встановлено, що всі сполуки-хіти належать до IV класу токсичності ($500 \text{ мг/кг} < \text{LD}_{50} < 5000 \text{ мг/кг}$) за класифікацією Hoge та Sterner, тобто є малотоксичними. Сполуки не виявляють суттєвої цитотоксичності для трансформованих клітин нирки ембріона людини

лінії НЕК293Т 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-Н(алкіл)-6-арил-5Н-[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 лікарського засобу порівняння диклофенаку натрію виявляє лише 1-(5-ацетил-3-метил-6-феніл-5Н-[1,2,4]тріазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазин-7-іл)-етанон – статистично значуще збільшує час життя мишей із моделлю гострого загального охолодження.

Вперше показано, що 1-(5-Ацетил-3-метил-6-феніл-5Н-[1,2,4]тріазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазин-7-іл)-етанон чинить дозозалежний знеболювальний ефект. На моделі соматичного болю (тест «Гаряча пластина») за введення у шлунок у діапазоні доз 5-35 мг/кг максимально ефективною є доза 25 мг/кг.

Доповнено наукові дані щодо механізму аналгетичної дії 1-(5-ацетил-3-метил-6-феніл-5Н-[1,2,4]тріазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазин-7-іл)-етанону (сполука IFT_247), а саме що йому не притаманний опіоїдергічний вплив, що доводиться відсутністю змін знеболювального ефекту на тлі дії налоксону (на відміну від метамізолу натрію, аналгетичний ефект якого налоксон зменшує).

Встановлено, що сполука IFT_247 не спричиняє ані стимулювального, ані пригнічувального впливу на центральну нервову систему. Це засвідчено відсутністю суттєвого впливу досліджуваної сполуки на поведінку мишей у тесті відкритого поля, а єдиною значущою відмінністю було збільшення кількості болюсів, проте решта показників емоційних реакцій та їх вегетативного супроводу (грумінг, уринації) не відрізнялися від контрольних значень.

Вивчення фригопротекторних властивостей показало, що 1-(5-Ацетил-3-метил-6-феніл-5Н-[1,2,4]тріазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазин-7-іл)-етанон 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 1-(5-Ацетил-3-метил-6-феніл-5Н-[1,2,4]тріазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазин-7-іл)-етанон 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-1 β 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.

З'ясовано, що за холодової травми рівень синтази оксиду азоту у 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.

Отримані результати доповнюють наукові дані та вказують, що похідні 5,7-діацил-3-Н(алкіл)-6-арил-5Н-[1,2,4]тріазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазину є перспективними для створення нових вискоєфективних та безпечних засобів, а сполука 1-(5-Ацетил-3-метил-6-феніл-5Н-[1,2,4]тріазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазин-7-іл)-етанон може стати основою для створення нового лікарського засобу з виразною анальгетичною та фригопротекторною дією, а також з помірною протизапальною активністю.

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

Інформація, що отримана в скринінгових дослідженнях знеболювальної та протизапальної активності нових похідних 5,7-діацил-3-Н(алкіл)-6-арил-5Н-[1,2,4]тріазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазину, дозволить у майбутньому оптимізувати напрямки фармацевтичного синтезу та отримати нові сполуки-кандидати в знеболювальні, протизапальні та фригопротекторні засоби.

Результати дослідження стали основою для патенту України на винахід № 112372, що підтверджує новизну та практичну цінність отриманих даних.

4. Наукова обґрунтованість та відповідність темі дисертації отриманих результатів, наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації

Наукові положення, викладені в дисертації обґрунтовані результатами власних досліджень. Для досягнення мети роботи визначено 8 завдань, що дозволили досягти поставленої мети.

Застосована методологія цілком відповідає поставленим меті та завданням. Використано фармакологічні (моделювання болю, викликаного

термічним та хімічним факторами, моделювання ексудативного запалення, моделювання гострої холодової травми, вивчення гострої токсичності, оцінка дозозалежності знеболювального ефекту, визначення опіодергічної складової в механізмі дії, дослідження поведінкових реакцій), гемостазіологічні (протромбіновий час, тромбіновий час, активований частковий протромбіновий час, фібриноген, протромбін, тромбін, D-димер), біохімічні (маркери запалення, синтаза оксиду азоту), віртуальний скринінг, молекулярний докінг, вивчення цитотоксичної дії, статистичні (програми MS Excel 2010, Statistics 10.0, GraphPad Prism) методи.

Наукова робота виконана на сучасному науково-методичному рівні. Дослідження проводились на основі рішень Комісії з питань біоетики ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України» (протокол № 01/12/13 від 26 грудня 2013 р., протокол № 01/03/25 від 26 березня 2025 р.), Комісії з біоетики Національного фармацевтичного університету (протокол № 12 від 10 січня 2024 р.) та Комісії з питань етики наукових досліджень, експериментальних розробок і наукових творів ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького» (протокол № 6 від 19 травня 2025 р.).

Вважаю наукові положення і висновки дисертації обґрунтованими та узгодженими з метою та задачами дослідження.

5. Рівень виконання поставленого наукового завдання та оволодіння здобувачем методологією наукової діяльності

При виконанні дисертаційного дослідження автором проведений інформаційно-патентний пошук, відібрано та проаналізовано 320 джерел (46 кирилицею та 274 латиницею) зарубіжної та української літератури переважно за останні 5-10 років. Враховуючи результати бібліографічного пошуку, обрано важливий, перспективний напрямок роботи, визначено наукові завдання, сформульовано мету дослідження, здійснено вибір методів її досягнення. Результати проведеного дисертантом ретельного аналізу наукових даних за темою дослідження відображені в першому розділі дисертації (огляді літератури). Наукова новизна одержаних результатів, теоретичне та практичне значення роботи засвідчують високий науково-методичний рівень наукової діяльності Ковалю А.Я.

6. Теоретичне і практичне значення результатів дослідження

Отримані Ковалем А.Я. результати експериментального дослідження засвідчують можливість створення на основі сполуки-лідера 1-(5-Ацетил-3-метил-6-феніл-5Н-[1,2,4]тріазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазин-7-іл)-етанону нового неопіоїдного знеболювального засобу та доцільність наступних досліджень механізмів його фригопротекторної активності та впливу на стан окремих

органів і систем при холодовій травмі як перспективного фрігопротекторного засобу.

Результати отримані в скринінгових дослідженнях знеболювальної та протизапальної активності нових похідних 5,7-діацил-3-Н(алкіл)-6-арил-5Н-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазину дозволяють оптимізувати напрямки фармацевтичного синтезу та отримати нові сполуки-кандидати для знеболювальних, протизапальних та фрігопротекторних засобів.

Результати дослідження стали основою для патенту України на винахід № 112372, що підтверджує новизну та практичне вагоме значення отриманих даних.

7. Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому

Структура та обсяг дисертації Ковалю А.Я. відповідає вимогам чинних норм, вона викладена науковим стилем українською мовою на 213 сторінках друкованого тексту, з яких 126 основного тексту. Дисертаційна робота складається з анотації, вступ, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, 4 розділів власних досліджень, загальних висновків, списку використаних літературних джерел, додатків. Робота ілюстрована 32 рисунками та 18 таблицями. Список використаних джерел налічує 320 найменувань, з них 46 кирилицею та 274 латиницею.

У **вступі** дисертант обґрунтовує актуальність теми дисертаційної роботи, визначає напрямки наукового дослідження, ставить мету та формулює завдання, визначає об'єкт та предмет дослідження. У вступі представлено наукову новизну, практичне значення роботи, структуру й обсяг дисертації та 15 публікацій, що висвітлюють результати роботи та їх апробацію на науково-практичних конференціях.

У **першому розділі** дисертації представлено огляд літературно-інформаційних джерел щодо сучасних ненаркотичних анальгетиків, переваги, недоліки та шляхи оптимізації їх фармакологічної дії. Висвітлено питання основних механізмів анальгетичної та протизапальної дії, сучасних підходів до фармакотерапії болю, методів прогнозу анальгетичної та протизапальної активності похідних триазолу та тіадіазину як потенційних знеболювальних, протизапальних засобів, нестероїдних протизапальних засобів як потенційних фрігопротекторів.

Другий розділ розкриває дизайн дослідження. Представлено характеристики тест-зразків, препаратів, реактивів, а також лабораторних тварин. Описано фармакологічні методи дослідження, зокрема моделювання болю, викликаного термічним («гаряча пластина») та хімічним фактором (оцтовокислі «корчі»), моделювання ексудативного запалення (карагеніновий набряк) та гострої холодової травми, вивчення гострої токсичності сполук,

оцінку дозозалежності знеболювального ефекту, визначення опіоїдергічної складової в механізмі дії, дослідження поведінкових реакцій в тесті «відкрите поле». У розділі доступна інформація про застосовані біохімічні, гемостазіологічні методи дослідження, методи дослідження *in silico*, *in vitro* та статистичні методи. Використані методи та матеріали відповідають встановленим вимогам та протоколам.

Третій розділ відображає результати скринінгу нових похідних 5,7-диацил-3-*H*(алкіл)-6-арил-5*H*-[1,2,4]тріазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазину на анальгетичну та протизапальну активність. Здійснено оцінку знеболювального ефекту на моделі болю, викликаного термічним та хімічним фактором і на моделі ексудативного запалення. Зпрогнозовано вірогідність широкого спектру біологічних активностей синтезованих сполук. Отримані дані дозволили передбачати ймовірність знеболювальної активності та/чи протизапальної дії, що стало підставою для експериментальної верифікації. Експериментальна верифікація засвідчила, що досліджувані сполуки виявляють виразну антиноцицептивну активність. Більшості досліджуваних похідних притаманний помірний антиексудативний ефект, за яким, однак, вони поступаються референтному препарату диклофенаку натрію. Для подальших досліджень відібрані сполуки IFT_247, IFT_180 та IFT_251, що мають різні співвідношення знеболювальних та протизапальних властивостей й не поступаються чи переважають кеторолак на моделях ноцицептивної стимуляції (“гаряча пластина” та оцтовокислі “корчі”).

У **четвертому розділі** дисертаційної роботи подано результати поглиблених досліджень нових похідних 5,7-диацил-3-*H*(алкіл)-6-арил-5*H*-[1,2,4]тріазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазин: визначення можливого механізму дії досліджуваних нових похідних *in silico* (молекулярний докінг), дослідження гострої токсичності найбільш активних похідних, дослідження цитотоксичної дії *in vitro* найбільш активних похідних на клітини ссавців, скринінг найбільш активних сполук похідних на фригопротекторні властивості на моделі гострого загального охолодження.

В **п'ятому розділі** роботи представлено результати оцінки дозозалежності знеболювального ефекту, опіоїдергічного компонента в механізмі дії 1-(5-ацетил-3-метил-6-феніл-5*H*-[1,2,4]тріазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазин-7-іл)-етанону, а також вивчення впливу 1-(5-ацетил-3-метил-6-феніл-5*H*-[1,2,4]тріазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазин-7-іл)-етанону на поведінкові реакції у тесті відкритого поля.

У **шостому розділі** представлено результати вивчення впливу 1-(5-ацетил-3-метил-6-феніл-5*H*-[1,2,4]тріазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазин-7-іл)-етанону на перебіг гострої холодової травми в щурів: на моделі гострої загальної

повітряної гіпотермії, на показники коагуляції щурів із холодовою травмою, на показники запального каскаду та активність синтази оксиду азоту у щурів із холодовою травмою.

У 9-ти сформульованих **загальних висновках** викладено найбільш вагомі наукові результати проведених досліджень. Висновки цілком відповідають поставленим завданням роботи, викладені чітко та мають наукове значення.

Список використаних джерел, в якому переважають публікації останніх 5-10 років, оформлений згідно з існуючими вимогами та включає 320 найменувань, з яких 274 викладено латиницею та 46 кирилицею й відображає широке опрацювання дисертантом даних літератури.

У **додатки** винесено список публікацій здобувача за темою дисертації, інформацію про апробацію результатів дисертації, патент на винахід.

8. Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці

Результати проведеного експериментального дослідження представлені у дисертації та наукових публікаціях Ковалю А.Я. обґрунтовують можливість створення на основі сполуки-лідера 1-(5-Ацетил-3-метил-6-феніл-5Н-[1,2,4]тріазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазин-7-іл)-етанону нового неопіоїдного знеболювального засобу та доцільність подальших поглиблених досліджень механізмів його фригопротекторної активності та впливу на стан окремих органів і систем при холодовій травмі, як перспективного фригопротектора.

Отримані результати скринінгових досліджень знеболювальної та протизапальної активності нових похідних 5,7-діацил-3-Н(алкіл)-6-арил-5Н-[1,2,4]тріазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазину дозволяють у майбутньому оптимізувати напрямки фармацевтичного синтезу та отримати нові сполуки-кандидати в знеболювальні, протизапальні та фригопротекторні засоби.

Результати дослідження стали підґрунтям для патенту України на винахід № 112372, що підтверджує новизну та цінність отриманих даних.

9. Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації, запитання до здобувача

У тексті дисертації матеріал викладено послідовно, зрозуміло та загалом оформлення рукопису роботи заслуговує на позитивну оцінку. Проте виникли такі зауваження:

1. За текстом трапляються деякі орфографічні, пунктуаційні та стилістичні неточності.

2. Таблицю 2.1, з огляду на її великий розмір, із 2 розділу варто було б перенести в додатки.

3. Питання дозозалежності ефекту вивчалось лише для знеболювальної дії похідних 5,7-діацил-3-Н(алкіл)-6-арил-5Н-[1,2,4]тріазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазину в той час, коли сполуки засвідчили свою перспективність також як фригопротекторні засоби.

Зауваження не мають принципового характеру й не зменшують наукову та практичну цінність дисертаційної роботи.

В рамках наукової дискусії хотілось би почути думку автора з таких питань:

1. З огляду на перспективність застосування 1-(5-Ацетил-3-метил-6-феніл-5Н-1,2,4-тіазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазин-7-іл)-етанону як неопіоїдного анальгетика, охарактеризуйте сполуку з точки зору прогнозованих побічних реакцій та безпеки застосування, враховуючи механізм її дії.

2. Враховуючи вплив сполуки-лідера на температуру тіла, показники коагуляції, маркери запального каскаду та активність синтази оксиду азоту, окресліть напрямки подальшого дослідження сполуки як перспективного фригопротекторного лікарського засобу.

10. Дані щодо відсутності порушень академічної доброчесності

На підставі фахового аналізу тексту, в т.ч. кількісних даних дисертації і наукових праць здобувача, публікацій інших авторів за близькою тематикою не виявлено ознак академічного плагіату або самоплагіату, фабрикації або фальсифікації. З використанням on-line сервісу Anti-Plagiarism, рівень оригінальності становить 95,4 %. Наукові досягнення Ковалю А.Я. не підлягають сумнівам, робота виконана відповідно до принципів академічної доброчесності.

11. 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]тріазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазину», подана на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина» є самостійно виконаною, завершеною роботою, в якій отримано нові науково обґрунтовані результати, що у сукупності є суттєвим науковим внеском. Результати проведеного експериментального дослідження обґрунтовують можливість створення на основі сполуки-лідера 1-(5-Ацетил-3-метил-6-феніл-5Н-[1,2,4]тріазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазин-7-іл)-етанону нового неопіоїдного знеболювального засобу та доцільність подальших поглиблених досліджень механізмів його фригопротекторної активності та впливу на стан окремих органів і систем за холодової травми, як перспективного фригопротектора.

За актуальністю теми дисертації, обґрунтованістю вибору методів наукових досліджень, рівнем їх виконання, науковою новизною отриманих результатів, їхньою достовірністю, повнотою висвітлення в наукових публікаціях і оприлюдненні науковій громадськості в матеріалах наукових конференцій, теоретичним і практичним значенням основних положень, аргументованістю висновків робота цілком відповідає «Вимогам до оформлення дисертації», затверджених наказом МОН України № 40 від 12.01.2017 р. та постанови Кабінету Міністрів України «Про затвердження Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», №44 від 12.01.2022 р. (із змінами і доповненнями, внесеними постановами Кабінету Міністрів України від 21 березня 2022 року № 341, від 19 травня 2023 року № 502 та від 3 травня 2024 року № 507), а її автор, Коваль Андрій Ярославович, заслуговує на присудження ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Офіційний опонент

**завідувачка кафедри анестезіології,
інтенсивної терапії та медицини
невідкладних станів ФПО
Дніпровського державного медичного
університету, доктор медичних наук,
професор**

 **Ольга КРАВЕЦЬ**

