

ВІДГУК

офіційного опонента, д-ра фарм. н., доц. Воскобойніка Олексія Юрійовича на дисертаційну роботу Крищишин-Дилевич Анни Петрівни на тему «4-тіазолідинони та споріднені гетероцикли в дизайні протипаразитарних та протипухлинних агентів як поліфармакологічних лікоподібних молекул», що представлена до спеціалізованої вченої ради Д 35.600.02 при Львівському національному медичному університеті ім. Данила Галицького на здобуття наукового ступеня доктора фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.02 – «фармацевтична хімія та фармакогнозія».

1. *Актуальність теми дисертації та її зв'язок з державними чи галузевими програмами, пріоритетними напрямками розвитку науки і техніки.* Забуті тропічні хвороби або відповідно до більш коректного перекладу терміну «neglected tropical diseases» - знахтувані тропічні хвороби є групою патологій інфекційної або паразитичної етіології, що вражають переважно населення найбідніших країн найменш розвинутих регіонів Африки, Азії, Центральної та Південної Америки. Враховуючи високу щільність населення в названих місцевостях кількість осіб, що страждають на дану групу захворювань або належать до груп ризику налічує десятки, а то й сотні мільйонів осіб. Слід зазначити, що незважаючи на край динамічний розвиток світової медицини та фармацевтики, а також асоційованих з ними напрямів хімічної та біологічної науки, контроль за захворюваністю на знахтувані тропічні хвороби досі залишається невирішеною медико-соціальною проблемою. Зазначене значною мірою пов'язане з відсутністю розвинutoї медичної інфраструктури, але незмінним залишається факт відсутності для багатьох знахтуваних тропічних хвороб ефективних та водночас безпечних підходів до їх фармакотерапії. Так, зокрема лікування ряду трипаносомозів («сонна хвороба» та хвороба Шагаса) передбачає використання фармакотерапевтичних агентів з широким спектром побічної дії та противказань. І навіть використання таких, високотоксичних лікарських препаратів не гарантує збереження життя пацієнта. Враховуючи зазначене, розробка нових дієвих та водночас безпечних лікарських препаратів для терапії знахтуваних тропічних хвороб є край актуальним. Необхідно зазначити, що незважаючи на нагальність створення новітніх активних фармацевтичних інгредієнтів зазначеного типу, провідні фармацевтичні

компанії світу не приділяють цій проблемі достатньо уваги через низьку платоспроможність потенційних споживачів.

Ще однією актуальною проблемою, що стойть перед сучасною медичною та фармацевтичною наукою є створення інноваційних лікарських препаратів для лікування онкологічних захворювань. Необхідно зазначити, що проблеми, з якими науковці стикаються при дослідженнях, що спрямовані на розробку протиракових агентів багато в чому подібні тим, що мають місце при пошуку ліків для терапії трипаносомозів. Так, в обох випадках має місце необхідність запобігання активному поділу та росту клітин, невизначеність біологічних мішеней та висока токсичність сполук лідерів. Враховуючи таку подібність, цілком перспективною є реалізація проекту, в рамках якого передбачається спрямований пошук високоефективних агентів для лікування онкологічних патологій, хвороб викликаних мікроорганізмами роду *Trypanosoma* та інших паразитичних найпростіших.

Саме зазначеній тематиці і присвячене оригінальне дисертаційне дослідження Крищишин-Дилевич Анни Петрівни, в рамках якого запропоновано теоретично та експериментально обґрунтований системний підхід до пошуку потенційних активних фармацевтичних інградієнтів для лікування «сонної хвороби», лейшманіозів, малярії та онкологічних захворювань. Дисертаційна робота виконана в рамках комплексної науково-дослідної роботи Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (державна реєстрація 0116U004500).

2. Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.

Дисертаційна робота Крищишин-Дилевич Анни Петрівни є втіленням ретельного планування та скрупульозного виконання. Всі елементи дослідження як то літературний огляд, формування QSAR-моделей, докінгові дослідження, синтез цільових сполук, верифікація їх структури та встановлення особливостей будови їх молекул, дослідження біологічної активності *in vitro* та гострої токсичності *in vivo* та встановлення механізму реалізації біологічної активності виконано на сучасному науковому рівні. Серед іншого автором обрано оптимальні молекулярні дескриптори для QSAR-моделювання, обрані адекватні методи конструювання молекул потенційних біологічно-активних агентів, сучасні підходи до *in vitro* скринінгу біологічної активності. Індивідуальність та структура одержаних речовин проводилась сучасними фізико-хімічними підходами, зокрема методами ВЕРХ-МС, ^1H та ^{13}C ЯМР-спектрометрії, молекулярна будова ряду сполук

була встановлена за допомогою рентгеноструктурного дослідження. Висновки є теоретично та експериментально обґрунтованими, викладені чітко, мета дослідження досягнута, а завдання виконані.

3. Новизна дисертаційних досліджень. Автором розроблено та апробовано інноваційну стратегію дизайну похідних 4-тіазолідинонів з поліфармакологічною дією, що передбачає перехресний аналіз даних одержаних при дослідженні протиракової та антипаразитарної активності. Створено математичну модель для прогнозування протипухлиної дії тіазолідинонів, встановлено 8 ліній онкоклітин показники інгібування росту яких найкраще корелують із значеннями IC₅₀ щодо *Trypanosoma brucei brucei* та розроблено відповідні рівняння регресії. Розроблено ефективні методи синтезу ряду оригінальних похідних 4-тіазолідинону та споріднених гетероцикліческих систем, що дозволило провести спрямований синтез більш ніж 300 перспективних біологічно-активних агентів. Серед іншого одержано неописані в науковій літературі 5-енамін-4-тіазолідинони, 5-іліден-4-тіазолідинон-3-алканкарбонові кислоти тіазолідинон/тіазол-індольні гібридні молекули, конденсовані поліцикліческих похідні на основі тіазолідинону та інших гетероциклів, гібридні молекули, що вміщують індольну, 4-тіазолідинонову, 3,5-діарилпіразольну та тіопіранотіазольну системи.

На основі комплексних біологічних та *in silico* досліджень, спрямованих на встановлення кореляції «структура – біологічна дія», виявлено ряд перспективних молекул з високою протираковою, протитрипаносомною, антилейшманіозною та antimікробною активностями для поглиблених досліджень та, як основу, для подальшого дизайну нових біологічно активних аза(tia)гетероциклів. Проведено поглиблені дослідження протиракової та антипаразитарної дії, а також цитотоксичності по відношенню до нормальних клітин. Для найбільш активних сполук визначено гостру токсичність *in vivo*. Вперше, методами молекулярної біології встановлено ймовірні механізми реалізації біологічної активності синтезованих сполук, зокрема їх вплив на активність протеїнів родини CYP450, експресію гену Cyp1b1, пошкодження ДНК у клітинах НерG2, індукцію апоптозу через каспаз 3-, PARP1- та Bax-протеїн-залежні шляхи.

За результатами проведеного скринінгу antimікробної та протигрибкової дії виявлено ряд нових тіазолідин-вмісних похідних з вираженою ріст-інгібуючою активністю по відношенню до грибів *Candida albicans* та бактерій *Staphylococcus aureus*.

4. Теоретичне значення результатів дослідження. Представлені автором результати є теоретично значимими для галузей структурної органічної хімії, медичної хімії, фармакології та біохімії. Теоретичне значення у галузі структурної органічної хімії мають результати рентгеноструктурних досліджень та систематизовані дані про спектральні характеристики одержаних речовин. Визначним є теоретичне значення роботи для галузі медичної хімії, адже автором розроблено принципово новий підхід до спрямованого пошуку речовин з різноплановою біологічною активністю. Теоретичне значення для галузей фармакології та біохімії мають встановлені автором ймовірні механізми реалізації фармакологічної дії синтезованих сполук.

5. Практичне значення одержаних результатів. Автором розроблено нові підходи до синтезу та перетворення раніше неописаних в науковій літературі 5-енамін-4-тіазолідинонів, 5-іліден-4-тіазолідинон-3-алканкарбонових кислот тіазолідинон/тіазол-індольних гібридних молекул, конденсованих поліциклічних похідних тіазолідинону, що вміщують індольну, 4-тіазолідинонову, 3,5-діарилпіразольну та тіопіранотіазольну системи, що має суттєве значення для препаративної органічної хімії. Практичну значимість для галузі фармацевтичної хімії мають систематизовані результати спектральних досліджень, що можуть бути використані при розробці методів аналізу одержаних речовин у разі їх впровадження в медичну практику. Для галузі медичної хімії практичну значимість мають розроблені автором оригінальні підходи до конструювання біологічно активних агентів. Виявлені автором сполуки з вираженою протираковою, антипаразитарною, протимікробною та протигрибковою дією мають практичне значення з огляду на можливість їх впровадження в медичну практику. Результати проведених досліджень впроваджено у наукову та навчально-методичну роботу ряду вищих навчальних закладів України.

6. Повнота викладу основних результатів дисертації в наукових фахових виданнях. Результати дисертаційного дослідження в повній мірі представлено науковій спільноті у 26 статтях та трьох розділах монографій. Необхідно зазначити, що 18 з представлених вище робіт опубліковано у виданнях, що включені до реферативної бази Scopus, що додатково підкреслює наукову цінність представленої дисертаційної роботи. Також, фрагменти дослідження доповідались на наукових форумах хімічного, медичного та фармацевтичного спрямувань, що знайшло втілення у 22 тезах доповідей. Наукова новизна дисертаційної роботи додатково підтверджена З патентами України на корисну модель.

7. Зауваження щодо змісту і оформлення дисертації та автореферату, завершеності дисертації в цілому. Дисертаційна робота викладена на 481 сторінках друкованого тексту (без додатків) і складається зі вступу, восьми розділів (в тому числі одного оглядового розділу, розділу в якому викладено опис матеріалів та методів досліджень та шістьох розділів власних досліджень), висновків, списку літературних джерел та додатків, які представлено окремо. Робота ілюстрована 49 схемами, 69 рисунками та 74 таблицями. Перелік використаних літературних джерел містить 479 найменувань. Структура розділів 4, 5, 6 та 7 дисертаційного дослідження має певні особливості, а саме поєднання опису як синтетичних досліджень так і результатів скринінгу біологічної активності.

Перший розділ являє собою критичний аналіз систематизованих літературно-патентних даних щодо наявних стратегій пошуку активних протипаразитарних та протипухлинних агентів. Серед іншого автором представлено основні відомості, щодо сучасного стану проблеми терапії трипаносомозів та окреслено останні досягнення по створенню інноваційних лікарських препаратів для терапії інфекційних хвороб викликаних найпростішими родин *Trypanosomatidae* та *Plasmodiidae*. Представлено інформацію про основні підходи до конструювання протипаразитарних лікарських препаратів, охарактеризовано переваги та недоліки кожного з них. Також, представлено інформацію про основні молекулярні мішенні для потенційних лікарських препаратів для лікування трипаносомозів, лейшманіозів та малярії. Представлено структури малих молекул, що здатні впливати на зазначені молекулярні мішенні. Описано окремі синтетичні підходи до конструювання перспективних тіазолідинон-вмісних молекул з протипаразитарною дією. Також у огляді систематизовано відомості щодо досягнень у створенні молекул подвійною протипаразитарною та протипухлинною дією.

В **другому розділі** приведено детальний опис матеріалів та методів дослідження. Аналіз даного розділу дозволяє зробити висновки про вкрай високий науково-технічний рівень дисертаційної роботи. Примітно, що стратегія дослідження та обрані автором методи дозволили реалізувати проект у відповідності з сучасними тенденціями біоетики, що спрямовані на мінімізацію кількості піддослідних тварин. Так, останні були використані виключно для визначення гострої токсичності одержаних сполук.

В рамках **третього розділу** автором описано підходи до формування сфокусованих комбінаторних бібліотек потенційних біологічно активних сполук. Автором проаналізовано бібліотеки наявних похідних тіазолідинону з метою виявлення речовин із встановленою подвійною протипаразитарною

активністю та протипухлиною дією (*in vitro*). Представлено перелік оптимальних молекулярних дескрипторів для побудови математичних моделей. Виявлено 8 ліній ракових клітин, показники інгібування росту яких найкраще корелують із показниками IC₅₀ по відношенню до *Tb brucei*, для яких розроблено рівняння регресії. Для прогнозування протитрипаносомних властивостей похідних тіазолідинону побудовано моделі на основі QSAR-аналізу бібліотек тіазолідинон-піразолінових гіbridів, ізотіумаринів та тіопіранотіазолів. Необхідно відмітити, що для побудови молекулярних моделей серед іншого було задіяно нейронні мережі. Одержані результати дозволили автору розробити дизайн дослідження, яке також представлений в розділі 3.

В четвертому розділі автором представлено синтез та результати досліджень протипаразитарної та протипухлиної активності 5-єнамін-4-тіазолідинонів та 5-іліден-4-тіазолідинон-3-алканкарбонових кислот. Автором розроблено методи одержання 2-тіоксо-4-тіазолідинон-3-монокарбонових кислот та їх 5-етоксиметиліден похідних. В подальшому проведено дослідження реакційної здатності останніх по відношенню до ряду N-нуклеофілів, що дало можливість синтезувати 5-амінометилензаміщені похідні. Автором розроблено методи синтезу та структурної модифікації 5-іліден-роданін-3-дикарбонових кислот. Для розширення структурної різноманітності потенційно біологічно активних тіазолідинів автором запропоновано формування комбінаторної бібліотеки потенційних біоактивних сполук на основі 2-ціано-2-(4-оксо-3-фенілтіазолідин-2-іліден)-N-фенілацетамідів. Зазначені сполуки були одержані серією перетворень, що включали взаємодію фенілізоціанату з N-(2-R-феніл)-2-ціанацетамідами у присутності ізопропілату натрію та подальшу конденсацією продукту з хлороцтовою кислотою. 2-ціано-2-(4-оксо-3-фенілтіазолідин-2-іліден)-N-арилацетаміди в подальшому були задіяні в реакції з триетилортотформіатом з подальшим амінолізом або у реакції Кньовенагеля з карбонільвмісними речовинами. Одержані сполуки були досліджені на наявність протитрипаносомної, протипухлиної, протилейшманіозної активностей.

В п'ятому розділі представлено результати дослідження по синтезу та дослідженню біологічної активності тіазолідинон/тіазол-індольних (імідазотіадіазол) гіbridних молекул. Для синтезу зазначених сполук автором розроблено метод, що передбачав формілювання за Вільсмаєром-Хааком попередньо одержаних за відомими методиками 2-ариліндолів або 2-R-6-арилімідazo[2,1-*b*][1,3,4]тіадіазолів з подальшою конденсацією одержаних альдегідів з заміщеними тіосемікарбазидами. Одержані в результаті реакції продукти були піддані гетероциклізації у реакції з такими реагентами як α-

галогенкислоти, N-арилмалеїніди, α -галоген- γ -лактони, малеїновий ангідрид, 4-арил-4-оксобут-2-еновими кислотами тощо. Додатково одержано ряд 2-[N'-[2-(феніл)-1H-індол-3-ілметилен]-гідразино]-тіазолів та 2-[6-феніл-імідазо[2,1-*b*][1,3,4]тіадіазол-5-ілметилен]-гідразоні]-тіазолів. Синтезовані в рамках даного розділу речовини були досліджені на наявність протитрипаносомної, протилейшманіозної та протималярійної активності. Додатково встановлена цитотоксичність по відношенню до людських первинних фібробластів, що дозволило розрахувати індекс селективності антитрипаносомної дії. Автором проведено ретельний аналіз взаємозв'язку будова біологічна дія в ряду одержаних сполук.

В *розділі шість* автором проведено результати досліджень по синтезу поліконденсованих похідних на основі 4-тіоксотіазолідин-2-ону. Для синтезу ряду ізотіохроменотіазолів на основі зазначеної сполуки автором застосовано реакцію Кньовенагеля-гетеро-Дільса-Альдера із 3,7-диметил-6-октеналем з подальшою модифікацією продукту реакції. Також в рамках даного розділу автором описано синтез та модифікацію похідних тіопіранотіазолу із норборнановим фрагментом у молекулі. Цікавим також виявився фрагмент присвячений синтезу та перетворенням 3-(4-оксо-2-тіоксотіазолідин-5-ілidenметилен)-1H-індол-карбонових кислот, зокрема вкрай оригінальний метод формування 1-оксо-1,9-дигідро-2-тіа-9-аза-флуoren-3-карбонових кислот. Синтезовані в рамках даного розділу речовини були піддані скринінгу на наявність антипаразитарної та протиракової активності.

Сьомий розділ дисертаційної роботи присвячено синтезу та дослідженню біологічної активності гіbridних молекул, що вміщують індольний, 2-тіоксо-4-тіазолідоновий, 4-тіоксо-2-тіазолідоновий, 3,5-діарилпіразольний та тіопіранотіазольний залишки. В рамках даного розділу автор за допомогою гібрид фармакофорного підходу обґрунтував структури цільових сполук, зокрема 5-ариліден-2-ариламінотіазолідонів-4, 4-оксо-3-карбокси-2-тіоксо-тіазолідин-5-іл]-1H-індол-2-карбоксилатів, сполук в молекулах яких поєднано піразольний цикл та 2-тіоксо-4-тіазолідон-3-карбоксильний фрагменти. Матеріали викладені в розділі сім свідчать про те, що автор розглядав одержані сполуки, перш за все, як перспективні протиракові агенти, саме вивченю зазначеного типу біологічної активності приділена найбільша увага. Також 4 речовини досліджено на наявність протималярійної активності.

Розділ вісім є як узагальненням представлених в попередніх главах результатів скринінгу біологічної активності, так і логічним продовженням зазначених досліджень. В рамках даного розділу автором розроблено QSAR-та фармакофорні моделі для прогнозування протипаразитарної активності різноманітних тіазолідинонів. Для найбільш активних за результатами

скринінгу сполук сучасними методами молекулярної біології встановлено ймовірні механізми реалізації біологічної дії.

Загальне враження від дисертації є виключно позитивним, разом з тим, в роботі, як і в будь якому об'ємному дослідженні, присутні типографські помилки, невдалі вислови та фрагменти, що потребують додаткового пояснення.

Зокрема:

1. дисертаційна робота містить незначну кількість друкарських помилок, серед яких можна відзначити відсутність атому Гідрогену при атомах Нітрогену та Оксигену у схемах, написання «*in situ*» замість «*in situ*» (стор. 206, 261);
2. на стор. 46 американський трипаносомоз називається як хворобою Шагаса (найбільш поширенна версія перекладу), так і хворобою Чагаса;
3. на рис. 1.1 структуру ніфуртимоксу представлено з помилкою ($\text{CH}=\text{N}$ -фрагмент замінено на $\text{N}=\text{N}$ -фрагмент);
4. на рис. 1.2 (стор. 56) структуру інгібітора фосфодіестерази представлено з помилкою, насправді в даній молекулі знаходиться ароматичний, а не частково гідрований тетразольний цикл;
5. на схемі 1.4 (стор. 63) структуру реагенту (N -фенілхлораценаміду) представлено з помилкою (відсутній метиленовий фрагмент);
6. в літературному огляді для ряду сполук приведені невірні номера, зокрема на стор. 65 номер сполуки у тексті (21) не відповідає її номеру на схемі 1.8 (22), на стор. 68 у тексті приведено невірний номер феніламіду 4-[4-аміно-5-(2-метоксибензоїл)-піримідин-2-іlamіно]-піперидин-1-карбонової кислоти (26 замість 32), на стор. 72 номер сполуки 43 помилково замінено на 23;
7. схема 1.10 приведена некоректно, 2-(1,3-діоксоізоіндолін-2-іл)ацетальдегід показано як реагент, хоч насправді він є одним з проміжних продуктів;
8. в літературному огляді в ряді випадків пропущені подвійні зв'язки, зокрема на схемі 1.12 в структурі сполуки 31, на рис 1.4 в структурі сполуки 57, на схемі 1.15 подвійний зв'язок відсутній в цілому ряді структур;
9. на стор. 85 в якості одного з розчинників для ЯМР-спектрального аналізу вказано хлороформ, більш коректним було б уточнити, що використовувався дейтрований хлороформ;
10. на стор. 132 автор вказує, що проводив реакцію сполуки 4.3 з диметилформамід-диметилацетатом, насправді даний реагент називається диметилформамід-диметилацеталь;
11. на схемі 4.8 (стор. 142) автор приводить реакцію утворення 2-ціано-2-(5-(гідроксиметилен)-4-оксо-3-фенілтіазолідин-2-іліден)оцтової кислоти (4.89)

при дії амонію гідрокарбонату на відповідне етоксиметиленове похідне, при цьому автор не вказує чому не відбувається утворення 5-амінометиленового похідного як, наприклад, при утворенні сполуки 4.38;

12. в таблиці 4.6 (стор. 177) автор приводить концентрації сполук, що досліджуються у мкМ, а концентрацію препарату порівняння Пентамідину у нМ. На мою думку більш коректним є використання однакових одиниць виміру;

13. в окремих випадках висновки за розділами є надто об'ємними, зокрема незрозумілим є необхідність включення до висновків за розділом 4 констатації факту про підтвердження структури та чистоти синтезованих сполук методами елементного аналізу, ^1H , ^{13}C ЯМР спектроскопії та мас-спектрометрії;

14. розділ 5 має назву «Синтез і дослідження біологічної активності тіазолідинон/тіазол-індольних гібридних молекул» хоч в даному розділі також описано синтез та біологічну дію тіазолідинон(тіазол)-імідазотіадіазол-вмісних гібридів;

15. на стор. 251 вказано, що сполука 5.64 інгібувала ріст *Plasmodium falciparum* в *in vitro* експерименті на 82,19% у концентрації 10 мг/мл, зазначена концентрація є надвисокою для подібних дослідів;

16. на стор. 258 автор ідентифікує 4-тіоксо-тіазолідин-2-он як «метиленактивний дієн», що не є коректним;

17. при описі синтезу сполуки 6.1 (схема 6.1, стор. 259) автор, нажаль, не наводить стереохімічну природу 3,7-диметил-6-октеналю (оптично чистий або рацемат), що вливає на просторову будову продуктів реакції;

18. на схемі 7.7 (стор. 327) автором невірно приведена природа радикалу для сполуки 7.68;

Зазначені зауваження не є принциповими, та не впливають на, як вже зазначалось, позитивне враження від роботи.

Також, хотілось би почути відповідь автора на наступні *питання*:

1. Автором у літературному огляді зазначається, що генерація вільних радикалів є одним з вірогідних механізмів дії антитрипаносомних лікарських засобів (стор. 49, 50). Чи розглядав, у зв'язку з цим, автор доцільність вивчення антиоксидантної/прооксидантної активності для прогнозування протитрипаносомної дії?

2. Автором на стор. 299 вказується про спрямованість дослідження на розробку сполук із подвійною дією (протипаразитарною/протираковою). В зв'язку з цим, цікавить думка автора про затребуваність сполук з подвійною дією практичною медициною та як наслідок фармацевтичним ринком.

3. Чому сполуки 7 не були досліджені на наявність антитрипаносомної дії?

8. Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження в практиці. Розроблені автором оригінальні підходи до створення високоефективних протипаразитарних та протипухлинних засобів можуть бути використані науковими групами, що займаються розробкою інноваційних лікарських препаратів. Для виявлених автором перспективних біологічно активних агентів рекомендується проведення поглиблених досліджень з метою їх можливого впровадження в медичну практику. Okремі результати дисертаційного дослідження рекомендується впровадити до навчального процесу при викладанні таких дисциплін, як органічна хімія, медична хімія, фармацевтична хімія.

9. Висновок про відповідність дисертації вимогам положення. Наведені вище факти дозволяють зробити висновок, що дисертаційна робота Крищишин-Дилевич Анни Петрівни на тему «4-тіазолідинони та споріднені гетероцикли в дизайні протипаразитарних та протипухлинних агентів як поліфармакологічних лікоподібних молекул» є фундаментальною завершеною науковою працею, що за рівнем актуальності, теоретичного обґрунтування, обсягом проведених експериментальних досліджень, науковою новизною та цінністю одержаних результатів, ступенем обґрунтованості наукових положень, повнотою висвітлення одержаних результатів у фахових виданнях повністю відповідає вимогам Порядку присудження наукових ступенів, затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України № 567 від 24.07.2013 р. (із змінами, внесеними згідно з постановами № 656 від 19.08.2015 р. і № 1159 від 30.12.2015 р.) та вимогам, які ставляться до дисертаційних робіт на здобуття наукового ступеня доктора фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.02, а її автор Крищишин-Дилевич Анна Петрівна заслуговує на присудження наукового ступеня доктора фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.02 – фармацевтична хімія та фармакогнозія.

Офіційний опонент

доцент кафедри органічної

і біоорганічної хімії Запорізького

державного медичного університету,

д-р., фарм. н., доц.



Підзвісний підпис — О.Ю. Воскобойнік
ПІДТВЕРДЖУЮ
директора відділу кадрів Запорізького
державного медичного університету
20 р. Підпис *Гайдук*

О.Ю. Воскобойнік