

Укладачі:

Владимирова І.М., Георгіянц В.А., Бурда Н.Є., Орленко І.В., Гавриш Н.Б.,
Хівренко В.В.

Методичні рекомендації з оформлення дисертаційних робіт здобувачами наукового ступеня доктора наук

методичні рекомендації складено з урахуванням Вимог до оформлення дисертації, затверджених Наказом МОН України № 40 від 12.01.2017 «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації», чинного з 10.03.2017 р. та Порядку присудження та позбавлення наукового ступеня доктора наук, затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 17 листопада 2021 р. № 1197.

ВИМОГИ до оформлення дисертації

І. Загальні положення

Ці Вимоги визначають структуру та правила оформлення дисертації.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора наук готується *державною мовою* у вигляді спеціально підготовленої наукової праці на правах рукопису в твердій або м'якій палітурці та в електронній формі.

До спеціалізованої вченої ради Національного фармацевтичного університету здобувачі подають дисертацію у твердій палітурці та електронній формі у форматі pdf. Кількість примірників для докторської: 1 – Спецрада (передається в бібліотеку), 3 – опонентам (загалом 4 примірники). За погодженням опонентам може надсилатись електронна версія дисертації.

За бажанням здобувача дисертація може бути перекладена англійською мовою, з поданням перекладу до спеціалізованої вченої ради. Всі примірники, що надаються до спеціалізованої вченої ради, мають бути українською мовою.

Дисертацію друкують на одному боці аркуша білого паперу формату А4 (210x297 мм) через 1,5 міжрядкового інтервалу. Кегель – мітел (14 типографських пунктів), шрифт Times New Roman. Текст дисертації необхідно друкувати, залишаючи поля таких розмірів: ліве – не менше 20 - 25 мм, праве – не менше 10 мм, верхнє – не менше 20 мм, нижнє – не менше 20 мм.

Обсяг основного тексту дисертації вираховується авторськими аркушами.

Обсяг **основного тексту** для **докторської дисертації** становить 11-15 авторських аркушів (**264-360 сторінок**). До основного тексту дисертації

відносять такі структурні частини дисертації: титульний аркуш, анотації, зміст, огляд літератури, основна частина, висновки без урахування сторінок, що повністю зайняті рисунками, схемами або таблицями.

Загальний обсяг огляду літератури не повинен перевищувати **20%** обсягу основної частини дисертації орієнтовно **40-60 сторінок**.

Розрахунок обсягу основного тексту:

Загальний обсяг дисертації – додатки – список використаних джерел – таблиці та ілюстрації, які повністю займають площу сторінки = **Обсяг основного тексту**

II. Структура дисертації

Дисертація повинна мати такі основні (обов'язкові) структурні елементи:

титульний аркуш;

анотація;

зміст;

перелік умовних позначень (за необхідності);

основна частина;

список використаних джерел;

додатки.

Кожен з цих елементів, а також розділи основної частини та додатки мають починатися з нової сторінки.

Зразок оформлення розділів дисертації наведено в п. 5.3.

III. Вимоги до структурних елементів

1. Оформлення титульного аркуша

Титульний аркуш дисертації оформляється за затвердженою формою.

На титульному аркуші зазначаються установа, в якій виконано дисертаційну роботу, та установу, де буде відбуватись захист дисертаційної роботи. У випадку, якщо це та ж сама установа, вона повторюється на титульному аркуші двічі.

Титульний аркуш містить власноручний підпис дисертанта, що засвідчує самостійне виконання досліджень автором та відсутність запозичень без оформлених належним чином посилань.

Зразок оформлення титульного аркуша, наведено нижче.

Національний фармацевтичний університет
Міністерство охорони здоров'я України

Національний фармацевтичний університет
Міністерство охорони здоров'я України

Кваліфікаційна наукова
Праця на правах рукопису

Северіна Ганна Іванівна

УДК 54.057:547.853:611.81:615.217

ДИСЕРТАЦІЯ

**Синтез та фізико-хімічні характеристики ЦНС-агентів серед похідних
піримідин-4-ону та піримідин-2(4)-тіону**

15.00.02 – фармацевтична хімія та фармакогнозія

22 – Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня доктора фармацевтичних наук

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів та текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ Г. І. Северіна

підпис **Ініціали та прізвище дисертанта**

Науковий консультант Георгіянц Вікторія Акопівна,
доктор фармацевтичних наук, професор

Харків – 2021

2. Оформлення анотації

Для ознайомлення зі змістом та результатами дисертації подається узагальнений короткий виклад її основного змісту – анотація – відповідно до встановленого зразка. Анотація надається державною та англійською мовами. В анотації дисертації мають бути стисло представлені основні результати дослідження із зазначенням наукової новизни та за наявності практичного значення.

В анотації також вказуються:

прізвище та ініціали здобувача;

назва дисертації;

вид дисертації та науковий ступінь, на який претендує здобувач;

спеціальність (шифр і назва);

найменування вищого навчального закладу або найменування наукової установи, у якому (якій) здійснювалася підготовка;

найменування наукової установи або найменування вищого навчального закладу, у спеціалізованій вченій раді якої (якого) відбудеться захист; місто, рік.

Обсяг анотації становить 0,2 - 0,3 авторських аркуша (**5-7 сторінок**).

Наприкінці анотації наводяться ключові слова відповідною мовою. Сукупність ключових слів повинна відповідати основному змісту наукової праці, відображати тематику дослідження і забезпечувати тематичний пошук роботи. Кількість ключових слів становить від п'яти до п'ятнадцяти. Ключові слова подають у називному відмінку, друкують в рядок через кому.

Після ключових слів наводиться список публікацій здобувача за темою дисертації. Вказуються наукові праці:

в яких опубліковані основні наукові результати дисертації;

які засвідчують апробацію матеріалів дисертації;

які додатково відображають наукові результати дисертації.

Перелік публікацій наводиться в такому порядку:

1. Монографії із зазначенням особистого внеску.
2. Статті із зазначенням особистого внеску.
3. Патенти із зазначенням особистого внеску.
4. Тези доповідей.
5. Інформаційні листи, методичні рекомендації тощо.

Зразок оформлення анотації

АНОТАЦІЯ

Северіна Г.І. Синтез та фізико-хімічні характеристики ЦНС-агентів серед похідних піримідин-4-ону та піримідин-2(4)-тіону. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.02 – Фармацевтична хімія та фармакогнозія – Національний фармацевтичний університет, МОЗ України, Харків, Національний фармацевтичний університет, Харків, 2021 р.

У дисертаційній роботі теоретично обґрунтовано сучасну методологію таргет-орієнтованого пошуку ЦНС-агентів у ряду похідних піримідин-4-ону та піримідин-2(4)-тіону та експериментально її підтверджено. Магістральним напрямом пошуку ЦНС-агентів у поданому дослідженні обрано протиепілептичну дію. Зумовлено це тим, що епілепсія представляє собою не лише неврологічне захворювання зі схильністю до спонтанних судом, а й складний системний процес, пов'язаний із цілим спектром різноманітних когнітивних, поведінкових, психіатричних розладів та розвитком супутніх коморбідних станів – депресії, тривожності, психозу, мігрені тощо. Системний пошук інноваційних лікарських засобів з кращою ефективністю і переносимістю ґрунтується на деталізованому розумінні епілептогенезу й біомішеней для фармакокорекції. Саме тому в літературному огляді розглянуто сучасну класифікацію епілептичних нападів та можливості їх фармакокорекції; деталізовано всі відомі напрями запобігання епілептогенезу, описано наявні інноваційні біомішені для протиепілептичних та інших ЦНС-агентів, схарактеризовано їхню структуру та активні сайти, розглянуто можливі варіанти конформаційного розміщення лігандів у біомішенях з відповідною фармакологічною відповіддю рецептора/фермента; проведено системний аналіз сучасних досягнень щодо впливу похідних піримідину на діяльність ЦНС та обґрунтовано актуальність і перспективи подальших досліджень зазначеного класу сполук.

На початковому етапі досліджень розроблено загальний дизайн таргет-орієнтованого пошуку потенційних ЦНС-агентів серед похідних піримідин-4(3*H*)-ону та піримідин-2(4)-тіону. Обґрунтовано вибір основного скафолду дослідження – піримідин-4-ону й на основі принципів сучасної фармакофорної концепції протисудомної активності визначено напрямки його функціоналізації та сформовано віртуальну базу структур. Алкіл/арил/гетерилацетамідний фрагмент обрано як конститутивний для конструювання ЦНС-агентів.

Для прогнозування активності досліджуваних лігандів на пентилентетразоловій моделі судом з урахуванням механізму конвульсивної дії хемотоксину було здійснено ранжування віртуальної бібліотеки сполук за показником афінності до ГАМКергічних біомішеней після докінгу до активного сайту позитивного алостеричного модулятора й бенздіазепінового сайту ГАМК_A рецептора й інгібітора ГАМК-амінотрансфераза – вігабатрину. Скорингову функцію оцінювали щодо значень енергії зв'язування нативних лігандів та референс-препарату фенобарбіталу. За результатами сформовано 14 груп структур-кандидатів для синтезу з потенційним впливом на ГАМКергічні біомішені. Для всіх структур з використанням онлайн-ресурсу SwissADME було додатково оцінено фізико-хімічні та фармакокінетичні властивості, параметри лікоподібності.

Формування піримідинового кільця основного скафолду здійснено конденсацією алкіл/арилзаміщеного амідин гідрохлориду та відповідних кетоестерів у середовищі діоксану. У результаті одержано похідні 2-алкіл/арил-5,6-*R*¹,*R*²-піримідин-4(3*H*)-ону. З'ясовано, що регіоселективність їх алкілування хлорацетамидами залежить від замісника у 2 положенні та умов проведення реакції: 2-алкілпохідні піримідин-4(3*H*)-ону в середовищі діоксан/ NaHCO_3 утворюють *N*-ацетамідні похідні; 2-арилпохідні в аналогічних умовах – суміш *N*-та *O*-продуктів, а в ДМФА/ K_2CO_3 – індивідуальні *N*-ацетаміди; у разі алкілування 2-арилпохідних хлорацетатною кислотою та її естером у діоксані/ NaHCO_3 утворюються тільки продукти *O*-алкілування.

Наступним етапом дослідження розроблено методики одержання та структурної функціоналізації шляхом амінолізу та гідразінолізу похідних 4-хлоро-2-метил/арил-6-*R*-піримідину, що дозволило отримати серії нових 4-гідразіно-, 4-арилпіперазіно-2-метил/арил-6-*R*-піримідинів, а також 2-(6-метил-2-(4-трифлуорометил)-піримідин-4-іл)аміноацетатну та -амінопропіонову кислоти.

Далі в 2 положення 6-метилпіримідин-4(3*H*)-ону було введено залишки ариламінів та ариліденгідразинів. Шляхом конденсації етил-3-оксобутаноату з тіосечовиною за нагрівання в етанолі в присутності калій гідроксиду одержано вихідний інтермедіат – 6-метил-2-тіопіримідин-4(3*H*)-он, який буде використано і в подальших етапах синтезу. Метилуванням тіогрупи диметилсульфатом або метилйодидом одержано 2-метилтіо-6-метилпіримідин-4(3*H*)-он. 2-Ариламінопіримідини синтезовано взаємодією з ароматичними амінами за нагрівання до 140 °С. Гідразінолізом метилтіопіримідину з наступною конденсацією одержаного гідразину з ароматичними альдегідами синтезовано 2-ариліденгідразіно-6-метилпіримідин-4(3*H*)-они. Також здійснено синтез *N*-ацетил- та *N*-бензоїлгідразіно-6-метилпіримідин-4(3*H*)-ону.

Синтезовано похідні 1-арилпіразоло[3,4-*d*]піримідин-4-они взаємодією відповідного арилгідразину гідрохлориду та етилетоксиметиленціаноцетату з подальшою конденсацією одержаного етил 5-аміно-1-арилпіразол-4-карбоксилату з формамідом. Функціоналізацію здійснювали алкілюванням *N*-(4-хлоробензил)-, *N*-(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин)-, *N*-(1,3-бензодіоксол)-хлорацетамидами та хлор-1-(4-арилпіперазиніл)етанонами. Методами ¹H ЯМР-спектроскопії та РСА доведено, що алкілювання в середовищі ДМФА/NaHCO₃ відбувається за атомом нітрогену в 5 положенні піразолопіримідинового циклу.

Відповідно до результатів віртуального таргет-орієнтованого пошуку наступними скафолдами експерименту стали піримідин-2- та 4-тіони. Першим було функціоналізовано 6-метил-2-тіоксопіримідин-4(3*H*)-он шляхом алкілювання *N*-арил/бензил/циклогексил-хлорацетамидами,

хлорфеноксифенілацетамідом та етил 2-[(хлорацетил)аміно]-5,6-дигідро-4*H*-циклопента[*b*]тіофен-3-карбоксилатом у середовищі ДМФА в присутності надлишку калій карбонату та одержано відповідні *S*-похідні. Виявлено, що за взаємодії 6-метил-2-тіоксопіримідин-4(1*H*)-ону з заміщеними фенацилбромідами в середовищі ДМФА/ K_2CO_3 як за нагрівання, так і за кімнатної температури утворюється суміш продуктів, тобто реакція не зупиняється на стадії утворення *S*-похідних, а відбувається внутрішньомолекулярна циклізація з утворенням біциклічної таутомерної форми – 3-гідроксі-3-арил-7-метил-2,3-дигідро-5*H*-тіазоло[3,2-*a*]піримідин-5-ону. Подальше витримування одержаної суміші в кислоті сульфатній призводить до утворення продуктів циклізації та ароматизації тіазольного циклу – 3-арил-7-метил-5*H*-тіазоло[3,2-*a*]піримідин-5-ону. Індивідуальні *S*-алкіловані похідні – 2-(2-арил-2-оксоетил)тіо-6-метилпіримідин-4(3*H*)-они – вдалося одержати під час проведення взаємодії в метанолі в присутності натрій метилату без нагрівання впродовж 1 години.

Конденсацією тіосечовини з етилціаноацетатом у середовищі натрій етилату одержано 6-аміно-2-тіоксопіримідин-4(3*H*)-он, а конденсацією з ацетилацетоном у присутності соляної кислоти в середовищі етилового спирту – 4,6-диметил-2-тіоксопіримідин. Функціоналізацію здійснено алкілуванням хлорацетамідами в середовищі ДМФА в присутності надлишку калій карбонату за температури 70-80 °С та одержано відповідні *S*-ацетаміди. Визначено, що в умовах зняття спектра в ДМСО-*d*6 похідні 6-аміно-2-тіоксопіримідин-4(3*H*)-ону перебувають у гідроксиформі. Для одержання похідних 4-тіопіримідину було проведено взаємодію вихідних 2-метил/арил-6-*R*-піримідин-4-онів з фосфор пентасульфідом за 100 °С у піридині. Алкілування хлорацетамідами, проведене у ДМФА в присутності триетиламіну, зумовило утворення відповідних індивідуальних *S*-ацетамідів.

Структуру та індивідуальність усіх синтезованих речовин доведено елементним аналізом, ІЧ-, УФ-, ^1H , ^{13}C та NOESY ЯМР -спектроскопією, ВЕРХ-МС.

За результатами системного вивчення антиконвульсантної активності 150 синтезованих похідних піримідин-4-ону та -2(4)-тіону на моделі судом, індукованих пентилентетразолом, порівняно з фенobarбіталом та вальпроатом натрію виявлено низку структурних особливостей кореляції «структура – протисудомна дія». Загалом похідні піримідин-2(4)-тіону проти їх оксопіримідинових аналогів продемонстрували більш високі та стабільні показники протисудомної активності на зазначеній моделі. За результатами *in silico* таргет-орієнтованого та *in vivo* скринінгу відібрано сім «сполук-хітів» для поглиблених досліджень.

У дослідженні виявлено чіткий взаємозв'язок «біомішень – референс-ліганд – фармакологічна відповідь – скринінгова модель» з теоретичним обґрунтуванням вибору біомішені, *in silico* прогнозом та експериментальним підтвердженням. Доведено співмірність результатів молекулярного докінгу в активні сайти інгібіторів метаботропних mGlu5 та іонотропних АМРА-рецепторів глутамату та *in vivo* експериментальних даних у тесті МЕШ-індукованих судом: проти карбамазепіну та ламотриджину три сполуки із семи досліджуваних виявили ефективність на моделі МЕШ. Саме ці сполуки перейшли на наступний етап досліджень – визначення гострої токсичності: LD50 сполуки **4.2** складає 258 мг/кг, **4.72** – 522 мг/кг, **3.143** – >5000мг/кг, за класифікацією Hodge і Sterner III, IV та V клас токсичності відповідно.

Для наступного етапу досліджень – визначення дозозалежності протисудомного ефекту, впливу на поведінкові реакції та психо-емоційний стан – було відібрано дві сполуки з меншою токсичністю. Для похідної **3.143** виразність протисудомного ефекту дозозалежно зростає і досягає максимуму в дозі 200 мг/кг та 250 мг/кг. Похідна **4.72** найкраще захищала тварин від загибелі в дозі 50 мг/кг, подальше підвищення дози до 60 та 70 мг/кг не спричинило

збільшення захисної здатності. У тесті стрижня, що обертається, з'ясовано, що похідна **4.72** чинить міорелаксантну активність та порушує координацію рухів, натомість похідна **3.143** не впливає на ці показники. Під час дослідження впливу сполук на психоемоційний стан у тесті «відкрите поле» з'ясовано, що похідна **4.72** виявляє тенденцію до седації, а **3.143** – має слабкий седативний ефект. За одержаними результатами більш сприятливий фармакологічний профіль як перспективного ПЕП має похідна **3.143** – 1-(4-метоксифеніл)-5-(2-[4-(4-метоксифеніл)піперазин-1-іл]-2-оксоетил)-піразоло[3,4-d]піримідин-4-он, яку обрано «сполукою-лідером» та присвоєно кодову назву «Епімідин».

Уперше обґрунтовано вибір біомішеней для молекулярного докінгу з метою прогнозування активності на скринінговій моделі визначення протисудомної активності відповідно до механізму її реалізації, а також доведено кореляцію між *in silico* та *in vivo* експериментальними даними. У результаті досліджень визначено потенційний інноваційний АФІ – епімідин з широким спектром протисудомної активності та мультитаргетним механізмом її реалізації: потужний антагонізм з PTZ та помірний антагонізм з пікротоксином – стимулювання ГАМКергічних механізмів за рахунок інгібування ГАМК_{AT} та позитивної алостеричної модуляції бенздіазепінового сайту ГАМК_A рецептора; потужний антагонізм з кофеїном – модуляція аденозинергічної ланки через конкурентне інгібування A_{2A} рецепторів; потужна активність на моделі PTZ-кіндлінгу перевищує референс-препарат вальпроат натрію – через модуляцію пресинаптичних глутаматних рецепторів III групи mGlu8 та антагонізму до іонотропних NMDA-рецепторів; помірна активність на МЕШ-моделі судом – глутаматергічний механізм через інгібування іонотропних AMPA-рецепторів; слабка активність на стрихнін-індукованих судах – слабкий гліцинергічний механізм через інгібування Gly-рецепторів. Спрогнозовано та виявлено протизапальні властивості епімідину як важливої супутньої ланки запобігання епілептогенезу.

За результатами експериментальних даних сформовано уніфікований алгоритм раціонального пошуку ПЕП, що складається з поетапного використання докінгових досліджень та скринінгових *in vivo* моделей і ґрунтується на взаємозв'язку «біомішень – референс-ліганд – конформаційне розміщення ліганду – скринінгова модель – механізм реалізації активності».

Визначено сприятливий спектр супутніх фармакологічних властивостей епімідину: потужна ноотропна дія, слабкий седативний і анксіолітичний ефекти, відсутність депресогенної активності та потенціювання дії депримувальних речовин (етанолу), потужна анальгетична активність на моделях соматичного і вісцерального болю, відсутність адиктивного потенціалу та опіоїдергічного механізму в реалізації антиконвульсивної дії епімідину.

З урахуванням принципів «зеленої хімії» модифіковано та масштабовано методику синтезу епімідину відповідно до виробничих можливостей АТ «Фармак» і розроблено технологічну схему виробництва. Досліджено вплив біофармацевтичних аспектів на прояв активності епімідину та визначено оптимальну дисперсність епімідину – мікронізація кристалів до $\leq 0,1$ мкм, а найбільш сприятливим розчинником для кристалізації є ізопропанол. Розроблено проєкт МКЯ субстанції епімідину. За допомогою ВЕРХ-МС передбачено потенційні домішки та шляхи розкладання субстанції під час зберігання. Виявлено стійкість до температурного розкладання, що дозволяє зберігати субстанцію епімідину за кімнатної температури.

Результати проведеного дослідження впроваджено в науково-дослідну роботу профільних кафедр закладів вищої освіти України. Спосіб синтезу та МКЯ потенційного АФІ «Епімідин» апробовано в умовах промислового підприємства та внесено до плану наукових розробок АТ «Фармак» на 2019-2022 рр.

Ключові слова: піримідин, синтез, молекулярний докінг, віртуальний скринінг, біомішені, ГАМК протисудомна активність, зв'язок «структура – активність», масштабування синтезу, контроль якості, епімідин, центральна

нервова система.

Список публікацій здобувача:

1. Северіна Г. І., Скупа О. О., Георгіянц В. А. Синтез, фізико-хімічні властивості та прогноз фармакологічної активності нових похідних 2-ізопропіл-5,6-*R*-піримідин-4(3*H*)-ону. *Фармацевтичний журнал*. 2012. № 3. С. 54–59. (Особистий внесок – брала участь у формуванні цілей та завдань дослідження, проведенні синтетичних досліджень, аналізі результатів та формулюванні висновків)
2. Severina H., Skupa O., Khairulin A., Voloshchuk N., Georgiyants V. Synthesis and anticonvulsant activity of 6-methyl-2-thioxo-2,3-dihydropyrimidin-4(1*H*)-one acetamides. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*. 2019. Vol. 9 (02). P. 012–019. (Особистий внесок – дизайн дослідження, проведення експериментальних синтетичних досліджень, оброблення результатів та підготування статті до друку) (Q2, Scopus).
3. Северіна Г. І., Каврайський Д. П., Штриголь С. Ю., Георгіянц В. А. 5-*R*-1-Арил-1,5-дигідро-4*H*-піразоло[3,4-*d*]піримідин-4-они, що виявляють протисудомну активність : пат. 116226 України. № а 201506662 ; заявл. 06.07.2015 ; опубл. 26.02.2018, Бюл. № 4. (Особистий внесок – брала участь у здійсненні патентного пошуку, експериментальних дослідженнях та оформленні патенту).
4. Harna N. V., Severina H. I., Skupa O. O., Georgiyants V. A. Synthesis and anticonvulsant activity of 6-methyl-2-thioxo-2,3 dihydropyrimidin-4(1*H*)-one derivatives. *ChemCYS 2018 : chemistry conference for young scientists*, Blankenberge, Belgium, 21-23 February 2018. Blankenberge, 2018. P. 95.
- 5.

NB! В ЦЬОМУ РОЗДІЛІ НАВОДЯТЬСЯ УСІ АВТОРИ ПУБЛІКАЦІЙ

ANNOTATION

Severina H. I. Synthesis and physico-chemical properties of the CNS-agents among pyrimidin-4-one and pyrimidin-2(4)-tione derivatives. – Qualifying scientific work manuscript copyright.

The thesis for a doctor of pharmaceutical science degree in speciality 15.00.02 – pharmaceutical chemistry and pharmacognosy. – National University of Pharmacy, Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, 2021.

The thesis is devoted to theoretical substantiation of the modern methodology of the target-oriented search of the CNS-agents among pyrimidin-4-one and pyrimidin-2(4)-tione derivatives and its experimental confirmation.....

ЗМІСТ АНОТАЦІЇ 5-7 сторінок (переклад українського варіанту)

Key words:

Анотація може подаватися також третьою мовою, пов'язаною з предметом дослідження.

3. Оформлення змісту дисертації

Зміст подається на початку дисертації після анотації. Нумерація сторінок починається з титульної сторінки, але на титульній сторінці номер не ставиться. Зміст повинен містити назви всіх структурних елементів, заголовки та підзаголовки (за їх наявності) із зазначенням нумерації та номери їх початкових сторінок.

Зразок

ЗМІСТ

Анотація	2
Список публікацій здобувача	8
Annotation	16
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ	29
ВСТУП	31
РОЗДІЛ 1 БІОМІШЕНІ ДЛЯ ПОШУКУ ЦНС-АГЕНТІВ ТА ЇХ ПІРИМІДИНВМІСНІ ЛІГАНДИ (Огляд літератури)	42
1.1 Епілепсія та її коморбідні неврологічні та психічні стани	43

1.2	Сучасний підхід до класифікації епілептичних нападів	45
1.3	Протисудомні біомішені, структура та фармакологічне значення	49
1.3.1	Біомішені збуджувального синапсу	49
1.3.2	Біомішені гальмівного синапсу	65
1.3.3	Нові біомішені для лікування епілепсії	72
1.4	Похідні піримідину як ЦНС-агенти	78
РОЗДІЛ 2 ДИЗАЙН ТАРГЕТ-ОРІЄНТОВАНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ОБҐРУНТУВАННЯ ВИБОРУ ЦІЛЬОВИХ СТРУКТУР		92
2.1	Розробка загального алгоритму дослідження	92
2.2	Конструювання віртуальної бази гіпотетичних ЦНС-агентів	95
2.3	Таргет-орієнтований віртуальний скринінг згенерованих ЦНС-агентів	104
2.4	Оцінка параметрів АДМЕ згенерованих ЦНС-агентів	113
	Експериментальна частина	116
	Висновки до розділу 2	117
РОЗДІЛ 3 СИНТЕЗ, ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ТА РЕЗУЛЬТАТИ СКРИНІНГУ ПРОТИСУДОМНОЇ АКТИВНОСТІ ПОХІДНИХ ПІРИМІДИН-4(3H)-ОНУ		120
3.1	Синтез заміщених похідних піримідин-4(3H)-ону та продуктів їх N- та O-алкілювання	120
3.1.1	N-алкілювання 2-метил/ізопропіл-R ¹ R ² -піримідин-4(3H)-онів	124
3.1.2	Синтез N-ацетамідів 2-арил-6-метилпіримідин-4(3H)-ону	129
3.1.3	Синтез O-алкілованих похідних 2-арил-6-метилпіримідин-4(3H)-ону	134
3.1.4	Результати дослідження протисудомної активності похідних піримідин-4(3H)-ону та продуктів їх N- та O-алкілювання	137
3.2	Синтез та протисудомна активність 4-хлоро-2-метил/арил-6-R-піримідину та продуктів його амінування	141
3.2.1	Синтез та фізико-хімічні властивості 4-хлоро-2-метил/арил-6-R-піримідинів	142

3.2.2	Аміноліз похідних 4-хлоро-2-метил/арил-6-R-піримідину	144
3.2.2.1	Синтез та фізико-хімічні властивості 2-(6-метил-2-(4-трифлуорометилфеніл)-піримідин-4-іл)амінокислот	144
3.2.2.2	Синтез та фізико-хімічні властивості 4-гідразино-2-метил/арил-6-R-піримідинів	146
3.2.2.3	Синтез та фізико-хімічні властивості 4-арилпіперазино-2-метил/арил-6-R-піримідинів	148
3.2.3	Результати дослідження протисудомної активності 4-хлоро-2-метил/арил-6-R-піримідин-4(3 <i>H</i>)-ону та його амінованих похідних	150
3.3	Синтез та протисудомна активність похідних 2-ариламіно- та 2-ариліденгідразинопіримідин-4(3 <i>H</i>)-онів	153
3.3.1	Синтез та фізико-хімічні властивості 2-ариламіно-6-метилпіримідин-4(3 <i>H</i>)-онів	153
3.3.2	Синтез та фізико-хімічні властивості похідних 2-ариліденгідразино- та 2-ацетил/бензоїлгідразино-6-метилпіримідин-4(3 <i>H</i>)-онів	155
3.3.3	Результати дослідження протисудомної активності 2-ариламіно- та 2-ариліденгідразинопіримідин-4(3 <i>H</i>)-онів	158
3.4	Синтез та протисудомна активність похідних N-алкілованих похідних 1-арилпіразоло[3,4- <i>d</i>]піримідин-4-ону	160
3.4.1	Синтез та фізико-хімічні властивості N-алкілованих похідних 1-арилпіразоло[3,4- <i>d</i>]піримідин-4-ону	160
3.4.2	Результати протисудомної активності похідних 1-арилпіразоло[3,4- <i>d</i>]піримідин-4-ону на PTZ-моделі судом	164
	Експериментальна частина	168
	Висновки до розділу 3	179
РОЗДІЛ 4	СИНТЕЗ, ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ТА СКРИНІНГ НА ПРОТИСУДОМНУ АКТИВНІСТЬ ПОХІДНИХ	184

ПІРИМІДИН-2(4)-ТІОНУ

4.1	Синтез та протисудомна активність S-ацетамідів 6-метил-2-тіопіримідин-4(3 <i>H</i>)-ону	184
4.2	Синтез та протисудомна активність похідних 6-метил-2-((2-оксо-2-арилетил)тіо)піримідин-4(3 <i>H</i>)-ону та продуктів їх циклізації	189
4.3	Синтез та протисудомна активність похідних (6-аміно-4-гідроксипіримідин-2-іл)тіо-N-ацетамідів	195
4.4	Синтез та протисудомна активність S-ацетамідних похідних 4,6-диметил-2-тіопіримідину	199
4.5	Синтез та протисудомна активність N-арил-2-(2-метил/арил-6-R-піримідин-4-іл)тіоацетамідів	203
4.6	Узагальнення закономірностей «структура – протисудомна активність» на PTZ-моделі судом	208
	Експериментальна частина	209
	Висновки до розділу 4	213
РОЗДІЛ 5	ОБҐРУНТУВАННЯ ДОЦІЛЬНОСТІ, РЕАЛІЗАЦІЯ ТА ОБГОВОРЕННЯ ПОГЛИБЛЕНИХ ФАРМАКОЛОГІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ СПОЛУК-ХІТІВ	217
5.1	Молекулярний докінг сполук-хітів у постсинаптичні глутаматні рецептори	217
5.1.1	Визначення афінітету сполук-хітів до AMPA-рецепторів глутамату	219
5.1.2	Визначення афінітету «сполук-хітів» до I групи mGlu рецепторів	222
5.2	Обговорення результатів дослідження протисудомної дії сполук-хітів на МЕШ-моделі судом	225
5.3	Обговорення дослідження гострої та нейротоксичності, дозозалежності сполук-хітів	227
5.3.1	Результати вивчення гострої токсичності	227

5.3.2	Обговорення дослідженні залежності протисудомної дії сполук-хітів від дози	229
5.3.3	Результати дослідження нейротоксичності сполук-хітів	230
5.3.3.1	Дослідження впливу на координацію руху і тонус м'язів	231
5.3.3.2	Дослідження впливу на психоемоційний стан та обрання сполуки-лідера	232
5.4	Молекулярний докінг та дослідження спектра протисудомної активності епімідину	233
5.4.1	Дослідження афінітету епімідину до ГАМКергічних біомішеней	233
5.4.1.1	Докінг в активний сайт позитивного алостеричного модулятора ГАМК _A рецептора	234
5.4.1.2	Докінг в активний сайт бензодіазепінів ГАМК _A рецептора	235
5.4.1.3	Докінг в активний сайт інгібітора ГАМК _{AT}	236
5.4.2	Молекулярний докінг та дослідження епімідину на пікротоксиновій моделі судом	237
5.4.3	Молекулярний докінг та дослідження епімідину на моделі судом, індукованих стрихніном	239
5.4.4	Молекулярний докінг та дослідження епімідину на моделі судом, індукованих тіосемікарбазидом	242
5.4.5	Молекулярний докінг та дослідження епімідину на моделі судом, індукованих кофеїном	244
5.5	Прогнозування та дослідження активності епімідину на моделі хронічної епілепсії	246
5.5.1	Докінг епімідину в метаботропні рецептори глутамату III групи mGlu8 рецепторів	247
5.5.2	Докінг епімідину в іонотропні NMDA-рецептори глутамату	249

5.5.3	Дослідження протисудомної активності епімідину на моделі PTZ-кіндлінгу	251
5.5.4	Результати впливу циркадіанних ритмів на протисудомну дію епімідину на PTZ-моделі	253
5.6	Прогнозування та вивчення протизапальної активності епімідину	254
5.6.1	Прогноз інгібувальної дії епімідину на прозапальні ензими	255
5.6.2	Дослідження протизапальної активності епімідину	257
5.7	Прогноз додаткових механізмів протисудомної дії епімідину	258
5.7.1	Докінг епімідину у вольтаж-залежні калієві канали	259
5.7.2	Докінг епімідину в активний сайт карбонової ангідрази	260
5.7.3	Докінг епімідину в активний сайт Р-глікопротеїну	261
5.7.4	Докінг епімідину в активний сайт транспортера збуджувальних амінокислот	263
5.8	Алгоритм таргет-орієнтованого пошуку нових ПЕП	264
5.9	Обговорення результатів дослідження супутніх фармакологічних властивостей епімідину	266
5.9.1	Вивчення антидепресантної та анксиолітичної активності епімідину	266
5.9.2	Вивчення впливу епімідину на когнітивні функції	267
5.9.3	Дослідження антигіпоксичної активності епімідину	268
5.9.4	Дослідження взаємодії епімідину з етиловим спиртом	268
5.9.5	Вивчення анальгетичної активності епімідину	269
5.9.6	Дослідження адиктивного потенціалу епімідину	271
	Експериментальна частина	273
	Висновки до розділу 5	277
РОЗДІЛ 6	МАСШТАБУВАННЯ МЕТОДИКИ СИНТЕЗУ АФІ ЕПІМІДИНУ Й РОЗРОБКА МЕТОДИК КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ	281
6.1	Модифікація методики синтезу епімідину в промислові умови з	281

урахуванням принципів «зеленої хімії»	
6.2 Виявлення впливу біофармацевтичних аспектів на протисудомну активність епімідину	284
6.3 Розробка методик контролю якості епімідину	288
6.3.1 Ідентифікація епімідину	289
6.3.2 Випробування на чистоту субстанції епімідину	291
6.3.3 Кількісне визначення епімідину	299
Експериментальна частина	306
Висновки до розділу 6	315
ВИСНОВКИ	318
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	323
ДОДАТКИ	367

4. Перелік умовних позначень

Перелік умовних позначень, символів, одиниць вимірювання, скорочень подається за необхідності у вигляді окремого списку. Додатково їхнє пояснення наводиться у тексті при першому згадуванні. Скорочення подаються в переліку в алфавітному порядку. Скорочення, символи, позначення, які повторюються не більше двох разів, до переліку не вносяться. **Не слід наводити також загальноприйняті скорочення (г, м, см, кг тощо)**

Зразок

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АТД – аміно-термінальний домен

АФІ – активний фармацевтичний інгредієнт

БЗД – бенздіазепіни

ВЕРХ – високоефективна рідинна хроматографія

ГАМК – γ -аміномасляна кислота

ГАМК_A – рецептор γ -аміномасляної кислоти типу A

ГЕБ – гематоенцефалічний бар'єр

ГМ – головний мозок

ДМСО – диметилсульфоксид

ДМФА – диметилформамід
ІЧ – інфрачервона спектроскопія
ЛЗД – ліганд-зв'язувальний домен
м.ч. – мільйонна частка
МЕШ – максимальний електрошок
НАМ – негативний алостеричний модулятор
нм – нанометр
ПАМ – позитивний алостеричний модулятор
см-1 – зворотний сантиметр
ТМД – трансмембранний домен
ТМС – трансмембранна спіраль
ТШХ – тонкошарова хроматографія
УФ – ультрафіолетова спектроскопія
ФБ – фенobarбітал
ХП – хвороба Паркінсона
ЦНС – центральна нервова система
ШКТ – шлунково-кишковий тракт
ЯМР – ядерний магнітний резонанс
АВС (АТР-binding cassette) – аденозинтрифосфат-зв'язувальний касетний транспортер
ALP – алпразолам
АМРА – α -аміно-3-гідрокси-5-метил-4-ізоксазолпропіонова кислота
Ar – арил
СА II (Carbonic anhydrase II) – карбонова ангідраза
CASP1 (Caspase-1) – інтерлейкін-1 перетворювальний фермент
СТД – С-термінальний домен
Су– циклогексил
DZP – діазепам

EAAT (excitatory amino acid transporter) – транспортер збуджувальних амінокислот

Et – етил

GAD – глутаматдекарбоксилаза

GAT1 – ГАМК-транспортер

GlyR – гліциновий рецептор

GPCR – рецептор, спряжений з G-білком

hBCAT (Human branched-chain aminotransferase) – людська амінотрансфераза амінокислот з розгалуженим ланцюгом

iGluR – іонотропні глутаматні рецептори

IL – інтерлейкін

ILAE - Міжнародна протиепілептична ліга (International League Against Epilepsy)

K_v, K_{CNQ} – потенціал-залежний калієвий канал

mGluR – метаботропний глутаматний рецептор

mTOR (mammalian target of rapamycin) – мішень рапаміцину ссавців

Na_v – потенціал-залежний натрієвий канал

NMDA – N-метил-D-аспартат;

PLP – піридоксальфосфат

PTZ – пентилентетразол

Py – піридин

SV2A (synaptic vesicle glycoprotein 2A) – глікопротеїн 2A синаптичної везикули

TPSA (topological polar surface area) – топологічна полярна поверхня

TSPO (translocator protein) – транслокаторний протеїн

5. Оформлення основної частини дисертації

Основна частина дисертації має містити:

вступ;

огляд літератури;

розділи дисертації;

висновки.

5.1. Вступ

У вступі подається загальна характеристика дисертації у відповідності до структурних частин, а саме:

обґрунтування вибору теми дослідження (висвітлюється зв'язок теми дисертації із сучасними дослідженнями у відповідній галузі знань шляхом критичного аналізу з визначенням сутності наукової проблеми або завдання);

Звернути увагу! Даний пункт раніше називався **актуальність теми**.

За наявності у вступі можуть також вказуватися:

зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами - вказується, в рамках яких програм, тематичних планів, наукових тематик і грантів, зокрема галузевих, державних та/або міжнародних, виконувалося дисертаційне дослідження, із зазначенням номерів державної реєстрації науково-дослідних робіт і найменуванням організації, де виконувалася робота;

Зразок

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами

Дисертаційну роботу виконано відповідно до планів МОЗ та НАМН України, вона є фрагментом комплексної науково-дослідної роботи Національного фармацевтичного університету за темою «Молекулярний дизайн і цілеспрямований синтез нових біологічно активних органічних речовин та їх фокусованих комбінаторних бібліотек» (№ державної реєстрації № 0114U000944).

Якщо дослідження виконувалось в рамках гранту, наукових робіт за підтримки МОЗ тощо, це треба також зазначити.

мета і завдання дослідження відповідно до предмета та об'єкта дослідження;

Звернути увагу! Даний пункт раніше називався **мета і задачі дослідження**.

Мета дослідження практично повторює назву роботи з позначенням кінцевої цільової установки, включає об'єкт дослідження і метод або методику, яка допомогла здобувачеві виконати певне наукове завдання або розв'язати певну проблему.

Зразок

Метою наукового дослідження було теоретичне обґрунтування сучасної методології таргет-орієнтованого пошуку ЦНС-агентів у ряду похідних піримідин-4-ону та піримідин-2(4)-тіону та її експериментальне підтвердження.

Для досягнення визначеної мети необхідно було розв'язати такі завдання:

- скласти загальний дизайн таргет-орієнтованого дослідження щодо пошуку ЦНС-агентів на основі літературних даних відомих ЦНС-біомішеней та залежності фармакологічної відповіді від конформаційного розміщення лігандів, аналізу структурних особливостей відомих ЦНС-агентів;
- обґрунтувати вибір основного скафолду для дослідження та напрямків його функціоналізації, дотримуючись принципів сучасної фармакофорної моделі протисудомної активності, сконструювати віртуальну базу ЦНС-агентів;
- відповідно до механізму скринінгової моделі визначення протисудомної активності *in vivo* відібрати біомішені та здійснити селекцію структур-кандидатів для синтезу за показником афінності, а також визначити параметри «лікоподібності»;
- здійснити синтез відібраних структур-кандидатів, а саме: похідних 2-алкіл/арил-5,6- R^1, R^2 -піримідин-4(3*H*)-ону та дослідити реакцію їх алкілування хлорацетатною кислотою, її естером та амідами в різних умовах; 4-хлоро-2-метил/арил-6- R -піримідину та продуктів їх амінування; похідних 2-ариламіно-, 2-ариліденгідразино-, 2-ацетил/бензоїлгідразино-6-метилпіримідин-4(3*H*)-ону;
- синтезувати та визначити напрямок алкілування похідних 1-арилпіразоло[3,4-*d*]піримідин-4-ону;
- здійснити синтез тіопохідних піримідину, а саме 6-метил-2-тіоксопіримідин-4-ону, 6-аміно-2-тіоксопіримідин-4-ону, 4,6-диметилпіримідин-2(1*H*)-тіону та 2-метил/арил-6- R -піримідин-4-тіону, дослідити реакцію їх алкілування хлорацетамидами та заміщеними фенацилбромідами в різних умовах;

- підтвердити будову та чистоту індивідуальних сполук з використанням елементного аналізу, УФ-, ІЧ-, ^1H , ^{13}C , NOESY, ЯМР-спектроскопії, ВЕРХ-МС, рентгеноструктурного аналізу.
- за результатами фармакологічного скринінгу синтезованих сполук на моделі судом, індукованих пентилентетразолом (PTZ), здійснити SAR-аналіз із визначенням важливих для прояву протисудомної активності фрагментів та відібрати «сполуки-хіти» для поглиблених фармакологічних досліджень;
- провести дослідження протисудомної активності «сполук-хітів» методами *in silico* та *in vivo* на моделі судом, індукованих електрошоком (МЕШ), та ранжувати сполуки за найбільш сприятливими показниками активності на PTZ та МЕШ- моделях судом, гострої токсичності, дозозалежності антиконвульсивної дії, нейротоксичності та визначити «сполуку-лідер»;
- спрогнозувати методами *in silico* та довести в експериментах *in vivo* спектр протисудомної активності «сполуки-лідера» на моделі судом, індукованих тіосемікарбазидом, стрихніном, кофеїном, пікротоксином, на моделі PTZ-кіндлінгу; наявність протизапальної активності; передбачити можливі механізми впливу на ЦНС;
- виявити кореляцію між результатами молекулярного докінгу й експериментальними даними та розробити уніфікований алгоритм раціонального пошуку ПЕП;
- вивчити супутні фармакологічні властивості «сполуки-лідера»: вплив на м'язовий тонус і координацію рухів, на поведінкові реакції, ноотропні, анксіолітичні та антидепресивні властивості, стійкість до гіпоксії та взаємодію з етанолом; дослідити анальгетичну активність з різним механізмом дії та можливий адиктивний потенціал;
- модифікувати лабораторну методику синтезу «сполуки-лідера» з урахуванням принципів «зеленої хімії» та подальшого масштабування в умови промислового виробництва. Розробити методики контролю якості (МКЯ) та дослідити стабільність субстанції.

- *Об'єкт дослідження* – молекулярне моделювання та цілеспрямований синтез потенційних протисудомних речовин.
- *Предмет дослідження* – похідні піримідин-4-ону та піримідин-2(4)-тіону як перспективні ЦНС-агенти: дизайн структури; прогнозування протисудомних властивостей; методи синтезу, дослідження фізико-хімічних та фармакологічних властивостей; залежність «структура – протисудомна активність»; механізми реалізації фармакологічної дії.

методи дослідження (перераховуються використані наукові методи дослідження та змістовно відзначається, що саме досліджувалось кожним методом; обґрунтовується вибір методів, що забезпечують достовірність отриманих результатів та висновків);

Зразок

Методи дослідження. Для синтезу речовин використовували загальні методи органічного синтезу; для доведення перебігу реакцій, хімічної будови, індивідуальності та ступеня чистоти синтезованих сполук застосовували сучасні фізико-хімічні методи – елементний аналіз, УФ-, ІЧ-, ^1H , ^{13}C , NOESY ЯМР-спектроскопію, РСА, ВЕРХ-МС. Для розробки МКЯ на «сполуку-лідер» використовували хімічні та фізико-хімічні методи, відповідно до вимог ДФУ. Для визначення кореляцій *in silico* та *in vivo* досліджень планували та узагальнювали результати фармакологічних досліджень: визначення протисудомної активності на семи моделях з різним патогенезом, седативної, анксіолітичної, антиамнестичної, антидепресантної, протизапальної, анальгетичної, міорелаксантичної, антигіпоксичної активності, гострої та нейротоксичності, циркадіадних ритмів та дозозалежності протисудомної активності, адиктивного потенціалу. Статистичні обрахунки виконували з використанням програмного забезпечення ANOVA. Для проведення *in silico* досліджень використовували програми AutoDock Vina та AutoDockTools1.5.6, BIOVIADraw 2017R2, Chem3D, HyperChem 7.5, Discovery Studio Visualizer 2017/R2, SwissADME.

Якщо програмне забезпечення ліцензійне, вказують дані ліцензії.

наукова новизна отриманих результатів (аргументовано, коротко та чітко представляються основні наукові положення, які виносяться на захист, із зазначенням відмінності одержаних результатів від відомих раніше);

Ступінь наукової новизни вказує на відмінність одержаних результатів від відомих у літературі. Позначається словами «вперше», «розширені наукові поняття...», «уточнені наукові дані», «вдосконалено», «дістало подальший розвиток». Причому ступінь «вперше» повинен відображати новизну у світовому масштабі. Наукова новизна повинна не лише містити відомості про встановлені наукові результати (факти), але й конкретне підтвердження цих результатів абсолютними або відносними цифрами, що відображають зміни досліджуваних показників.

ВІДСУТНІСТЬ у роботі наукової новизни є підставою для зняття дисертації із захисту.

Зразок

Уперше теоретично обґрунтовано та експериментально доведено сучасну методологію таргет-орієнтованого пошуку ЦНС-агентів у ряду похідних піримідин-4-ону та піримідин-2(4)-тіону. Визначено ефективні методики синтезу й одержано 230 нових похідних піримідину, з'ясовано їх будову, вивчено фізико-хімічні властивості та проведено системний скринінг на PTZ-моделі судом. За результатами скринінгу визначено великий кластер значущих та критичних для прояву протисудомної активності фрагментів і сформульовано чіткі закономірності зв'язку «структура – антиконвульсанта активність».....

Розроблено оригінальні методики та одержано серії нових амінованих похідних 4-хлоро-2-метил/арил-6-R-піримідину:

Уперше систематизовано та обґрунтовано вибір біомішеней для молекулярного докінгу щодо механізмів реалізації конвульсивної дії у скринінгових моделей та експериментально доведено можливість їх використання для прогнозування активності в експерименті *in vivo*.....

На основі системного опрацювання даних *in silico* та *in vivo* експериментів сформовано оригінальний уніфікований алгоритм пошуку інноваційних ПЕП, що складається з поетапного застосування докінгових досліджень та скринінгових моделей.....

Реалізація сформованого алгоритму пошуку ПЕП дозволила визначити низку інноваційних «сполук-хітів», з подальшою ідентифікацією абсолютного лідера з широким спектром протисудомної дії з мультитаргетним механізмом її реалізації і сприятливим супутнім впливом на ЦНС та низьким рівнем токсичності.....

Новизна та пріоритет дослідження підтверджено 2 патентами України на винахід: пат. № 105242 «N-(3,4-диметоксифеніл)-2-{[2-метил-6-(піридин-2-іл)піримідин-4-іл]тіо}ацетамід, що виявляють протисудомну активність»; пат. №116226 «5-R-1-арил-1,5-дигідро-4H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-они, що виявляють протисудомну активність.»

За наявності у вступі можуть також вказуватися:

практичне значення отриманих результатів - надаються відомості про використання результатів досліджень або рекомендації щодо їх практичного використання.

Зразок

Практичне значення отриманих результатів

За результатами виконання дисертаційної роботи синтезовано нові похідні піримідин-4-ону та піримідин-2(4)-тіону, визначено їхні фізичні характеристики та спектральні дані, що може бути використано для з'ясування будови їх нових структурних аналогів. Запропоновано доступні методики синтезу різних груп похідних піримідин-4-ону, піримідин-2(4)-тіону та піразоло[3,4-d]піримідин-4-онів, що можна застосовувати для цілеспрямованого пошуку нових перспективних біологічно активних речовин (БАР) в ряду похідних піримідину. Розроблені методики контролю якості «сполуки-лідера» – 1-(4-метоксифеніл)-5-(2-(4-(4-метоксифеніл)-піперазин-1-іл)-2-оксо-етил)-піразол[3,4-d]піримідин-4-ону (Епімідин).....

Спосіб синтезу та МКЯ потенційного АФІ «Епімідин» апробовано в умовах промислового підприємства та внесено до плану наукових розробок АТ «Фармак» на 2019-2022 рр. Дослідну партію субстанції передано до

департаменту досліджень та розробки АТ «Фармак» (акт впровадження №127/7 від 28.01.2021).

Фрагменти дисертаційної роботи впроваджено в науковий та навчальний процеси кафедр Одеського державного медичного університету, Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького..... (акти впровадження від 12.01.2021 р.,.....)

особистий внесок здобувача (якщо у дисертації використано ідеї або розробки, що належать співавторам, разом з якими здобувачем опубліковано наукові праці, обов'язково зазначається конкретний особистий внесок здобувача в такі праці або розробки; здобувач має також додати посилання на дисертації співавторів, у яких було використано результати спільних робіт);

Зразок

Особистий внесок здобувача. Під час виконання дисертаційної роботи авторкою спільно з науковим консультантом розроблено дизайн дослідження, сформульовано основні вектори синтетичних та фармакологічних досліджень, визначено мету й необхідні для її досягнення завдання.

Дисертанткою самостійно здійснено:

- аналіз сучасної наукової літератури,
- обрано базові скафолди для подальшої хімічної модифікації та на основі принципів фармакофорної моделі протисудомної дії сформовано напрямки цієї модифікації
- розроблено й апробовано методики одержання цільових сполук
- здійснено синтез більшості описаних в експериментальній частині речовин,
- інтерпретовано спектральні характеристики,
- вивчено й узагальнено фізико-хімічні дані всіх синтезованих сполук.
- сплановано та проведено *in silico* дослідження, інтерпретовано, систематизовано та описано одержані результати,
- сформовано алгоритм пошуку інноваційних ПЕП та проведено аналіз залежності «структура – активність».

- здійснено дослідження щодо масштабування методики синтезу епімідину для імплементації в умови промислового виробництва, взято участь у її апробації в АТ «Фармак».

Дисертантка брала участь у плануванні та здійсненні (підготовка зразків) фармакологічних досліджень. Авторкою самостійно інтерпретовано, систематизовано, описано отримані дані; разом з фармакологами визначено «сполуки-хіти» та після поглиблених досліджень – «сполуку-лідера». Дисертантка брала участь у розробленні МКЯ епімідину та дослідженні стабільності, а також у визначенні впливу біофармацевтичних аспектів на прояв протисудомної активності.

Фармакологічні дослідження здійснювали на кафедрі фармакології Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова під керівництвом д-ра мед. наук, проф. Н. І. Волощук та на кафедрі фармакології Національного фармацевтичного університету під керівництвом д-ра мед. наук, проф. С. Ю. Штриголя.....

Співавторами наукових праць є науковий консультант, а також науковці, з якими спільно проведено фізико-хімічні та фармакологічні дослідження.

Співавторами наукових праць здобувача захищено такі дисертації: Скупа О. О. «Синтез, фізико-хімічні властивості та протисудомна активність 2,5,6-заміщених похідних піримідин-4(3*H*)-ону(тіону)», Харків, 2013; Каврайський Д. П. «Експериментальне дослідження нових похідних піразоло[3,4-*d*]піримідин-4-ону та триазолу як потенційних протисудомних препаратів», Харків, 2017. **(даний пункт наводиться у випадку зазначеному вище).**

Персональний внесок здобувача в кожну з опублікованих праць зі співавторами зазначено в дисертації та авторефераті в списку фахових публікацій. У наукових працях, опублікованих у співавторстві, дисертанту належить фактичний матеріал і основний творчий доробок. Усі наукові узагальнення, результати, висновки та рекомендації, наведені в дисертації, опрацьовано та виконано автором особисто.

апробація матеріалів дисертації (зазначаються назви конференції, конгресу, симпозіуму, семінару, школи, місце та дата проведення);

Зразок

Апробація результатів дисертації

Основні положення роботи викладено та обговорено на науково-практичних конференціях різного рівня: Міжнародна науково-практична конференція «Сучасні погляди на актуальні питання теоретичної, експериментальної та практичної медицини» (Одеса, 12 травня 2015), 10th International pharmaceutical conference «Science and practice 2019» (Kaunas, Lithuania, November 15th, 2019),

структура та обсяг дисертації (анонсується структура дисертації, зазначається її загальний обсяг).

Зразок

Обсяг і структура дисертації

Дисертаційна робота викладена на 457 сторінках машинописного тексту, складається з анотації, вступу, огляду літератури, 5 експериментальних розділів, загальних висновків, списку використаних літературних джерел, який містить 448 найменувань, з них 381 латиницею та 67 кирилицею, 8 додатків. Обсяг основного тексту становить 310 сторінок. Роботу проілюстровано 15 схемами, 135 рисунками та 78 таблицями.

Узагальнений вигляд вступної частини

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження

Захворювання центральної нервової системи (ЦНС) спричинюються безліччю етіологічних факторів і характеризуються різноманіттям напрямів патогенезу

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами

Робота є фрагментом наукових досліджень

Мета і завдання дослідження

Метою дисертаційного дослідження було теоретичне обґрунтування

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити такі завдання:

– скласти загальний дизайн таргет-орієнтованого дослідження щодо пошуку ЦНС-агентів.....

Об'єкт дослідження – молекулярне моделювання та цілеспрямований синтез

Предмет дослідження – похідні піримідин-4-ону та піримідин-2(4)-тіону як перспективні ЦНС-агенти

Методи дослідження

Елементний аналіз, УФ-, ІЧ-, ^1H , ^{13}C , NOESY ЯМР-спектроскопія,

Наукова новизна отриманих результатів

У дисертаційній роботі

Практичне значення отриманих результатів

Проведені в дисертаційній роботі

Особистий внесок здобувача

Безпосередньо автором здійснено:

Апробація результатів дисертації

Основний зміст дисертаційної роботи викладено

Обсяг і структура дисертації

Дисертаційна робота викладена на _ сторінках машинописного тексту,

5.2. Огляд літератури

В огляді літератури приводяться відомості інших авторів про стан та перспективи дослідження обраного об'єкту. У тексті дисертації обов'язково повинні бути посилання на публікації цих авторів.

5.3. Розділи дисертації

У розділах дисертації має бути вичерпно і повно викладено зміст власних досліджень здобувача наукового ступеня, зроблено посилання на всі наукові

праці здобувача, наведені в анотації. Список цих праць має також міститися у списку використаних джерел.

Після розділу мають бути надані посилання на всі такі публікації дисертанта, в яких наведені одержані результати, що наводяться в цьому розділі. Якщо в публікації наводяться результати, описані в декількох розділах, посилання на неї дається після кожного розділу зі збереженням номеру. Публікації здобувача наводяться в списку використаних джерел разом з іншими в порядку їх згадування за текстом дисертації і оформляються відповідно до загальних правил оформлення літературних джерел. В списку використаних джерел особистий внесок здобувача не зазначається.

Зразок

Результати експериментальних досліджень даного розділу наведено в таких публікаціях [74, 79, 83-88].

У разі використання наукових результатів, ідей, публікацій та інших матеріалів інших авторів у тексті дисертації обов'язково повинні бути посилання на публікації цих авторів. Фрагменти оприлюднених (опублікованих) текстів інших авторів (цитати) можуть включатися до дисертації виключно із посиланням на джерело (крім фрагментів, які не несуть самостійного змістовного навантаження).

Розділи дисертації можуть поділятися на підрозділи (нумерація складається з номера розділу і порядкового номера підрозділу, відокремлених крапкою), пункти (нумерація - з номера розділу, порядкового номера підрозділу і порядкового номера пункту, відокремлених крапкою), підпункти (нумерація - з номера розділу, порядкового номера підрозділу, порядкового номера пункту і порядкового номера підпункту, відокремлених крапкою). Розділи, підрозділи, пункти і підпункти нумеруються арабськими цифрами.

Зразок

РОЗДІЛ 1

БІОМІШЕНІ ДЛЯ ПОШУКУ ЦНС-АГЕНТІВ ТА ЇХ ПРИМІДИНВМІСНІ ЛІГАНДИ

(Огляд літератури)

Захворювання центральної нервової системи (ЦНС) зумовлені різними етіологічними факторами, серед яких і генетичні, та характеризуються різними напрямками патогенезу.....

1.1 Епілепсія та її коморбідні неврологічні та психічні стани

Епілепсія – хронічне захворювання головного мозку (ГМ), що характеризується стійкою схильністю до повторних спонтанних нападів, які виникають унаслідок надмірних нейрональних розрядів та призводять до порушення нейробіологічних, рухових, вегетативних, розумових та психічних функцій [7].

1.1.1 Сучасний підхід до класифікації епілептичних нападів

Класифікація епілепсії та епілептичних нападів постійно зазнає змін та удосконалення.

1.1.1.1 Класифікація ВООЗ

Відповідно до класифікації ВООЗ епілепсію....

З першого розділу висновки роблять у формі резюме або у формі висновків

Зразок резюме

З огляду на вищезазначене можемо констатувати, що пошук перспективних ЦНС-агентів, зокрема антиконвульсантів, серед похідних піримідину залишається актуальним напрямом. Хімічна різноплановість

похідних піримідину відкриває широкі можливості для варіювання їх структури з метою підвищення афінітету до необхідної біомішені, а отже, для досягнення бажаного фармакологічного профілю та достатнього рівня безпеки.

Зразок висновків

Висновки до розділу 1

1. Наведено відомості щодо епідеміології епілепсії та її місця серед інших захворювань ЦНС, тенденцій до поширеності в Україні й інших країнах світу, комарбідних станів та їх взаємозв'язку з епілепсією.
2. Розглянуто сучасну класифікацію епілептичних нападів та можливості для їх фармакокорекції.
3.

За такими правилами оформлюють всі розділи дисертації

В кінці кожного ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО розділу після висновків наводять список власних публікацій, результати яких відображені в даному розділі.

Зразок

Висновки до розділу 3

1. Циклоконденсацією алкіл/арилзаміщеного амідин гідрохлориду та відповідних кетоестерів у середовищі діоксану здійснено синтез 2-алкіл/арил-5,6- R^1, R^2 -піримідин-4(3H)-онів.
2. Доведено, що регіоселективність алкілування хлорацетамідами залежить від замісника в 2 положенні піримідинового циклу та умов проведення реакції: 2-алкілпохідні піримідин-4(3H)-ону в середовищі діоксан/ $NaHCO_3$ утворюють N-ацетамідні похідні; 2-арилпохідні в аналогічних умовах – суміш N-та O-продуктів, а в ДМФА/ K_2CO_3 – індивідуальні N-ацетаміди; у

разі алкілювання 2-арилпохідних хлорацетатною кислотою та її естером у діоксані/ NaHCO_3 утворюються тільки продукти О-алкілювання. Напрямок алкілювання достовірно доведено ^1H , ^{13}C ЯМР та NOESY-спектроскопією, індивідуальність – LC/MS-аналізом.

3. Взаємодією відповідного фенілгідазин гідрохлориду та етилетоксиметиленціаноцетату одержано етил 5-аміно-1-арил-іразол-4-карбоксилат. Подальша конденсація з формамідом дозволила одержати відповідні 1-арилпіразоло[3,4-d]піримідин-4-они. Структуру синтезованих речовин доведено методами УФ-, ІЧ-спектрофотометрії, ^1H та ^{13}C ЯМР-спектроскопією, індивідуальність та чистоту – хромато-мас-спектрометрією.
4. Для 93 похідних із 143 синтезованих було проведено фармакологічний скринінг на моделі PTZ-судом. Здійснено SAR-аналіз та виявлено закономірності «структура – протисудомна активність».
5.

Результати експериментальних досліджень даного розділу наведено в публікаціях [74, 79, 83-88].

5.3.1. Формули та рисунки

При нумерації формул і рисунків за наявності посилань на них у тексті дисертації проставляються через крапку номер розділу та номер формули (рисунка). Формула, що нумерується, наводиться посередині нового рядка (нумерація - з правого боку в дужках). Номер та назва рисунка наводяться знизу/з правого боку рисунка.

Зразок оформлення рисунків

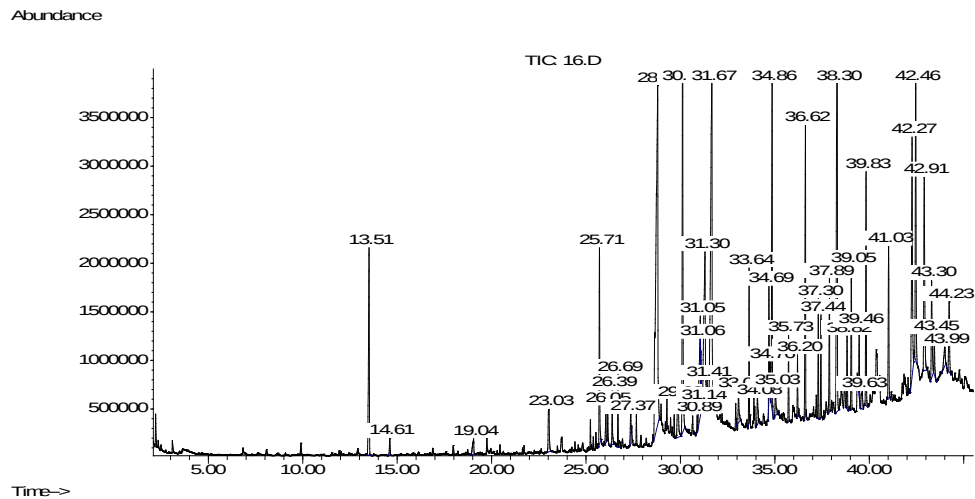


Рис. 4.2 Хроматограма леткої фракції листя дивини

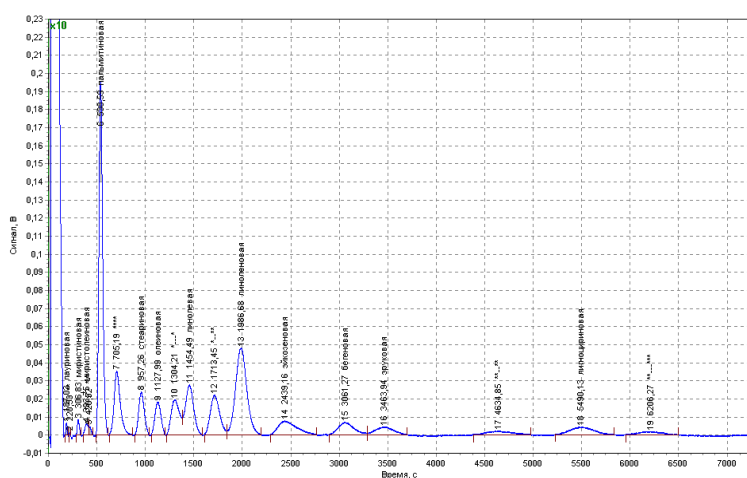


Рис. 2.5 Хроматограма жирнокислотного складу ліпофільної фракції листя дивини звичайної

Зразок оформлення формул

$$X = \frac{62,5(A_1 - A_2) \cdot m_2}{A_3 \cdot m_1}, \quad (3.1)$$

де m_1 – маса випробовуваного зразка, г;

m_2 – маса пірогалолу, г.

5.3.2. Таблиці

Показники довжин хвиль

	Екстракти			Екстракти			Екстракти		
	Водн.	Водн.- сп.	Сп.	Водн.	Водн.- сп.	Сп.	Водн.	Водн.- сп.	Сп.
λ , нм	417	418	418	418	417	419	418	420	419

Якщо таблиця розміщена на декількох сторінках (тобто розривається)

Метрологічні характеристики методики

ЛРС	$X_{\text{сер}}$	S^2	$S_{\text{сер}}$	$X_{\text{сер}} \pm \Delta x$	ϵ , %
1	2	3	4	5	6
Екстракти					
Водний	0,018	$0,001 \cdot 10^{-2}$	0,017	$0,018 \pm 0,005$	27,674
Водно-спиртовий	0,022	$0,001 \cdot 10^{-2}$	0,001	$0,022 \pm 0,004$	21,881
Спиртовий	0,031	$0,001 \cdot 10^{-1}$	0,004	$0,031 \pm 0,011$	38,173

З наступної сторінки

1	2	3	4	5	6
Екстракти					
Водний	0,021	$0,002 \cdot 10^{-1}$	0,002	$0,021 \pm 0,006$	22,682
Водно-спиртовий	0,033	$0,005 \cdot 10^{-2}$	0,003	$0,033 \pm 0,008$	27,035
Спиртовий	0,046	$0,006 \cdot 10^{-1}$	0,004	$0,046 \pm 0,009$	21,873

5.3.3. Примітки

Одну примітку не нумерують. Слово «Примітка» друкують з великої літери з абзацного відступу, не підкреслюють, після слова «Примітка» ставлять крапку і з великої літери в тому ж рядку подають текст примітки.

Зразок

Примітка. * – водні екстракти.

Декілька приміток нумерують послідовно арабськими цифрами з крапкою. Після слова «Примітки» ставлять двокрапку і з нового рядка з абзацу після номера примітки з великої літери подають текст примітки.

Зразок

Примітки:

1. ЕТ – екстракт трави;
2. ЕЛ – екстракт листя.

АБО

Примітки:

1. * – відхилення достовірно щодо групи контрольної патології, $p < 0,05$;
2. ** – відхилення достовірно щодо препарату порівняння, $p < 0,05$.

5.3.4. Виділення тексту

Якщо потрібно виділити текст, то використовують *курсив*.

Зразок

Визначення вмісту поліфенольних сполук у екстрактах рослин родини Пасльонові. 0,5 г сухого екстракту, отриманого після висушування водного, водно-спиртового або

Допускається для виділення тексту використовувати підкреслений шрифт.

Зразок

Визначення вмісту поліфенольних сполук у екстрактах рослин родини Пасльонові. Спектрофотометричний метод. 0,5 г сухого екстракту, отриманого після висушування

5.4. Висновки

У висновках викладаються найбільш важливі наукові та практичні результати дисертації, вказуються наукові проблеми, для розв'язання яких можуть бути застосовані результати дослідження, а також *можливі напрями продовження досліджень за тематикою дисертації*.

За наявності практичного значення отриманих результатів надаються відомості про використання результатів досліджень або рекомендації щодо їх використання. У разі якщо результати досліджень впроваджено, відомості подаються із зазначенням найменувань організацій, в яких здійснено впровадження. У цьому випадку додатки можуть містити копії відповідних документів.

6. Список використаних джерел

Список використаних джерел формується здобувачем наукового ступеня одним із таких способів:

- у порядку появи посилань у тексті;
- в алфавітному порядку прізвищ перших авторів або заголовків;
- у хронологічному порядку.

Бібліографічний опис списку використаних джерел у дисертації оформлюється здобувачем наукового ступеня за правилами Національного стандарту України ДСТУ 8302:2015 «Інформація та документація. Бібліографічне посилання. Загальні положення та правила складання».

***Приклади оформлення списку використаних джерел
згідно з ДСТУ 8302:2015***

КНИГИ

Один автор

Носик О. М. Людський капітал інноваційного розвитку: економічні основи відтворення: монографія. Х.: Точка, 2016. 490 с.

Два автори

Тихонов О. І., Ярних Т. Г. Аптечна технологія ліків: нац. підручник для студ. фарм. ф–тів ВМНЗ III–IV рівнів акредитації. Вид. 4–те, випр. та доп. Вінниця: Нова Книга, 2016. 536 с.

Три автори

Черних В. П., Зіменковський Б. С., Гриценко І. С. Органічна хімія: базовий підруч. для студ. фармац. ВНЗ (фармац. фак–тів) IV рівня акредитації / НФаУ. Вид. 3–тє, стереотип. Х.: НФаУ, 2016. 752 с.

Чотири та більше авторів

Фармацевтична опіка: практ. посіб. / І. А. Зупанець та ін.; за ред.: І. А. Зупанця, В. П. Черниха; НФаУ. К.: Фармацевт Практик, 2016. 208 с.

Автор(и) та редактор(и)/упорядник(и)

Гель А. П., Семаков Г. С., Яковець І. С. Кримінально-виконавче право України: навч. посіб. / ред. А. Х. Степанюк. Київ: Юрінком Інтер, 2008. 624 с.

Грошовий Ю. М. Вибрані праці / упоряд.: О. В. Капліна, В. І. Маринів. Харків: Право, 2011. 656 с.

Петрик О. І. Шлях до цінової стабільності: світовий досвід і перспективи для України: монографія / відп. ред. В. М. Гесць. Київ: УБС НБУ, 2008. 369 с.

Plath S. The unabridged journals / ed. K. V. Kukil. New York, NY: Anchor, 2000. 680 p.

Автор(и) та перекладач(и)

Беккариа Ч. О преступлениях и наказаниях / вступ. ст. Н. И. Панова; пер. с итал. М. М. Исаев. Киев: Ин Юре, 2014. 240 с. (Памятники правовой мысли).

Питерс Т., Уотермен Р. В поисках эффективного управления (опыт лучших компаний) / ред. Л. И. Евенко; пер.: Д. Васильев, В. Зотов. Москва: Прогресс, 1986. 424 с.

Без автора

Галузева економічна політика держави: проблеми правового забезпечення: колект. моногр. / за наук. ред. Д. В. Задихайла. Харків: Юрайт, 2013. 520 с. (Серія "Наукові праці кафедри господарського права Національного університету "Юридична академія України імені Ярослава Мудрого"; т. 1).

Настільна книга детектива, прокурора, судді: коментар антикорупційного законодавства / ред. М. І. Хавронюк. Київ: Дакор, 2016. 496 с.

Політологічний енциклопедичний словник / упоряд. В. П. Горбатенко. 2-ге вид., переробл. і допов. Київ: Генеза, 2004. 736 с.

Twenty-four hours a day. Miami, FL: BN Publishing, 2010. 400 p.

За редакцією

Історія впровадження кредитно–модульної системи у вищих медичних (фармацевтичному) навчальних закладах України (десятилітній досвід роботи)/за ред. Р. Богатирьової та ін. Тернопіль: ТДМУ, 2013. 228 с.

Багатотомні видання

Нанотехнологии в фармации и медицине: в 2 т.: моногр./А. Ф. Пиминов и др.; под общ. ред. А. Ф. Пиминов;НФаУ. Х.: Факт, 2014. Т. 1. 672 с.; Т. 2. 820 с.

Технологія ліків промислового виробництва: підруч. для студентів ВНЗ: у 2 ч. / В. І. Чуєшов та ін. 2-ге вид., перероб. і допов. Х.: НФаУ: Оригінал, 2012. Ч. 1. 694 с. ; Ч. 2. 638 с.

Енциклопедія історії України: у 10 т. / НАН України, Ін-т історії України. Київ: Наук. думка, 2005. Т. 9. 944 с.

Правова система України: історія, стан та перспективи: у 5 т. / Акад. прав. наук України. Харків: Право, 2009. Т. 2: Конституційні засади правової системи України і проблеми її вдосконалення / заг. ред. Ю. П. Битяк. 576 с.

Окремий том

Нанотехнологии в фармации и медицине: в 2 т.: моногр. / А. Ф. Пиминов и др.; под общ. ред. А. Ф. Пиминов; НФаУ. Х.: Факт, 2014. Т. 1. 672 с.

Черных В. П. История кафедры органической химии Национального фармацевтического университета: в 2-х кн. Кн. 1. Кафедра органической химии в формате двух столетий. Х.: Золотые страницы, 2009. 304 с.

Перекладні видання

Фаллер Д. М. Молекулярная биология клетки / пер. с англ. М.: Бином-Пресс, 2003. 272 с.

Протоколи для вагітностей високого ризику / ред.: Д. Т. Квінан, Д. С. Хоббінс, К. У. Спонг; пер. з англ. Т. В. Кончаківської. К.: Фенікс, 2009. 770 с.

Словники, довідники

Енциклопедичний тлумачний словник фармацевтичних термінів: українсько–латинсько–російсько–англійський / уклад.: І. М. Перцев та ін.; за ред. проф. В. П. Черних. Вінниця: Нова книга, 2014. 824 с.

Атласи

Куерда Х. Атлас ботаніки / пер. з ісп. В. Й. Шовкун. Х.: Ранок, 2005. 96 с.

Збірники наукових праць

Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики: зб. наук. ст. / редкол.: А. Д. Візір (голов. ред.). Запоріжжя: Вид-во ЗДМУ, 2016. Вип. XVII. 318 с.

Проблеми законності: академ. зб. наук. пр. / М-во освіти і науки, молоді та спорту України, Нац. ун-т "Юрид. акад. України ім. Ярослава Мудрого"; відп. ред. В. Я. Тацій. Х., 2012. Вип. 118. 289 с.

Матеріали (тези) конференції (семінару)

Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення засобів: матеріали XXXIII Всеукр. наук.–практ. конф. за участю міжнар. спеціалістів, м. Харків, 8 квіт. 2016 р./НФаУ; редкол. В. П. Черних. Х.: НФаУ, 2016. 528 с.

Настанова

Вимоги до виготовлення нестерильних лікарських засобів в умовах аптек: Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.5:2015 / розроб. О. І. Тихонов та ін. Вид. офіц. К.: МОЗ України, 2016. 128 с. (Юридична б-ка "Щотижневика Аптека")

Енциклопедії

Фармацевтична енциклопедія/ НАН України, НАМН України, НФаУ; ред. рада: В. П. Черних (голова), І. М. Перцев; ред.–упоряд.: С. В. Андрущенко, С. А. Нежуріна, Д. В. Литкін. Вид. 3-тє, доп. К.: МОРІОН, 2016. 1952 с.

Методичні вказівки, рекомендації

Екстремальна медицина: метод. рек. для аудитор. роботи студ. спец. "Фармація", "Клінічна фармація", "Технологія парфумерно–косметичних засобів"/А. А. Котвіцька та ін.; за ред. А. А. Котвіцької; НФаУ, Каф. соц. фармації. Х.: НФаУ, 2016. 48 с.

Складові частини

Книги

тези, доповідь

Немченко А. С., Сушарина І. В., Хоменко В. М. Оцінка проблем та напрямків удосконалення кадрової політики у вітчизняній фармації. *Формування Національної лікарської політики за умов впровадження медичного страхування: питання освіти, теорії та практики*: матеріали IV Всеукр. наук.–практ. конф., м. Харків, 15 берез. 2017 р. Х., 2017. С. 36–47.

Стаття з продовжуваного видання

Черних В. П., Половко Н. П. Реалії та перспективи екстемпорального виробництва ліків в Україні. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології*: зб. наук. пр. Х., 2017. С. 3–7.

Стаття з періодичного видання (журналу)

Малоштан Л. М., Зегхдані З. А., Шакіна Л. О. Вплив мазі, що містить сухий екстракт кореня солодки, на фагоцитарну активність гранулоцитарних нейтрофілів крові в мурчаків з експериментальним дерматитом. *Фармацевтичний часопис*. 2016. № 4. С. 44–47.

Овсиенко Л. Н. Современные проблемы фармакотерапии и назначения лекарственных средств. *Современная фармация*. 2013. № 6–7. С. 6–13.

Порівняльна педагогіка в Національній академії педагогічних наук України: кроки зростання / О. І. Локшина, Н. М. Авшенюк, О. В.

Овруч, О. В. Бородієнко. *Український педагогічний журнал*. 2016. № 2. С. 5–12.

Стаття з періодичного видання (газети)

Черних В. П. Національний фармацевтичний університет: будуй власне майбутнє в успішній професії. *Слобідський край*. 2016. № 22. С. 6.

Черних В. П. Фармація – це ваша перспектива та впевненість у майбутньому. *Сьогодні*. 2017. № 53. С. 19.

Енциклопедії

Черних В. П. Фармацевтична галузь. *Фармацевтична енциклопедія* / гол. ред. ради В. П. Черних. 3–ге вид., допов. К.: Моріон, 2016. С. 1743–1744.

Рецензії

Руденко М. Актуальне видання з питань організації та діяльності органів прокуратури. *Право України*. 2006. № 5. С. 182–183. Рец. на кн. : Малюга В. І., Михайленко О. Р. Принципи організації та діяльності прокуратури України: монографія. К.: Вид.-полігр. центр "Київ. ун-т", 2005. 130 с.

Мартинов А. Ю. [Рецензія]. *Український історичний журнал*. 2006. № 1. С. 220–222. Рец. на кн.: Історія європейської ментальності / за ред. П. Дінцельбахера ; пер. з нім. В. Кам'янець. Львів: Літопис, 2004. 720 с.

Дисертації

Лебединець В. О. Методологія формування систем управління якістю на підприємствах з виробництва лікарських засобів: дис. ... д-ра фармац. наук: 15.00.01/НФаУ. Х., 2016. 337 с.

Автореферат дисертації

Лебединець В. О. Методологія формування систем управління якістю на підприємствах з виробництва лікарських засобів: автореф. дис. ... д-ра фармац. наук : 15.00.01/НФаУ. Х., 2016. 44 с.

Неопубліковані документи

Павленко Т. Б. В помощь самостоятельной работе в библиотеке : методические рекомендации [Электронный ресурс]: [презентация PowerPoint]. Электр. дан. (162 слайда). Х., 2012. 1 электрон. опт. диск (CD-ROM).

М'ясоєдов В. В. Мінливість як властивість життя і генетичне явище: слайд-лекція для студентів [Електронний ресурс]: [презентація PowerPoint]. Електр. дані (125 слайдів). Х., 2011.

Стандарти

ДСТУ ГОСТ 7.1.2006. Бібліографічний запис. Бібліографічний опис. Загальні вимоги та правила складання (ГОСТ 7.1-2003, IDT). Офіц. вид. Вперше (зі скасуванням ГОСТ 7.1-84, ГОСТ 7.16-79, ГОСТ 7.18-79, ГОСТ 7.34-81, ГОСТ 7.40-82) ; чинний від 01.07.2007. К. : Держспоживстандарт України, 2007. 47 с. (Національний стандарт України : система стандартів з інформації, бібліотечної та видавничої справи).

ДСТУ 3582-2013. Бібліографічний опис. Скорочення слів і словосполучень українською мовою. Загальні вимоги та правила (ISO 4:1984, NEQ; ISO 832:1994, NEQ). [На заміну ДСТУ 3582-97; чинний від 2013-08-22]. Вид. офіц. Київ: Мінекономрозвитку України, 2014. 15 с. (Інформація та документація).

ДСТУ ISO 6107-1:2004. Якість води. Словник термінів. Частина 1 (ISO 6107-1:1996, IDT). [Чинний від 2005-04-01]. Вид. офіц. Київ: Держспоживстандарт України, 2006. 181 с.

Патенти

Фармацевтична композиція у формі супозиторіїв для лікування захворювань передміхурової залози: пат. 105257 України: МПК А61К9/02, А61К36/889, А61К36/185, А61К36/42, А61Р13/08. № и 201208125 ; заявл. 02.07.12 ; опубл. 25.04.14, Бюл. № 8.

Рецензії

Усатенко Т. Рецепція бібліографічного тексту. *Вісник Книжкової палати*. 2016. № 6. С. 10–12. Рец. на кн. : Новітнє українознавство : бібліографія (1989–2015 рр.) / упоряд. О. Б. Ярошинський. К.: Леся, 2015. 410 с.

Закони

Конституція України: станом на 1 верес. 2016 р.: відповідає офіц. тексту. Харків: Право, 2016. 82 с.

Про внесення змін до Закону України «Про вищу освіту» щодо Національного агентства із забезпечення якості вищої освіти: Закон України від 14 червня 2016 р. № 1415–VIII. *Голос України*. 2016. № 126. С. 14.

Про забезпечення доступності лікарських засобів: постанова Кабінету Міністрів України від 17.03.2017 р. № 152. *Еженед. Аптека*. 2017. № 11. С. 13–15.

Про затвердження Ліцензійних умов провадження господарської діяльності з імпорту лікарських засобів: Наказ МОЗ України від 20.02.2013 р. № 143. *Урядовий кур'єр*. 2013. № 39. С. 20–21.

Електронні ресурси

Локального доступу:

Інтегрована лексикографічна система "Словники України" [Електронний ресурс]: словозміна, транскрипція, фразеологія, синонімія, антонімія/В. А. Широков та ін.; НАН України, Україн. мовно-інформац. фонд. Версія 3.0. Дані і прогр. К.: Довіра, 2006. 1 електрон. опт. диск (CD-ROM). (Абв...). Систем. вимоги: Pentium–II/300 ; 64Mb RAM ; Microsoft Windows XP ; 60 Mb вільного дискового простору ; NET Framework 2.0. Назва з етикетки диска.

Невідкладна допомога при застосуванні зброї масового ураження [Електронний ресурс]: електронний навч. посіб./А. Р. Вергунпан та ін.; Львів. нац. мед. ун–т ім. Данила Галицького, Каф. сімейної

медицини та дерматології, венерології. Електрон. текстові дані. Львів, 2014. Назва з етикетки диска.

Універсальна десяткова класифікація (УДК). Зміни та доповнення (2007–2008) [Електронний ресурс] // Кн. палата України ім. І. Федорова; ред. М. І. Сенченко; уклад. М. Й. Ахвердова та ін.; відп. за вип. Н. О. Петрова. Електрон. текстові дан. К., 2012. Систем. вимоги: Pentium 223 МГц ; 03П 96, 0 МБ ; Windows 98/2000/XP/Vista/7 ; Acrobat Reader 6/0. Назва з етикетки диска.

Віддаленого доступу:

Методичні рекомендації з розробки на засадах доказової медицини, впровадження та моніторингу застосування протоколів провізора (фармацевта) [Електронний ресурс]/І. А. Зупанець та ін. К., 2015. URL: http://www.dec.gov.ua/mtd/doc/Methodika_prot_proviz.pdf (дата звернення: 14.03.2016). Назва з екрану.

Про затвердження Ліцензійних умов провадження господарської діяльності з виробництва лікарських засобів, оптової та роздрібною торгівлі лікарськими засобами, імпорту лікарських засобів (крім активних фармацевтичних інгредієнтів) [Електронний ресурс]: Постанова Кабінету Міністрів України від 30.11.2016 р. № 929. Режим доступу: <http://www.zakon3.rada.gov.ua/laws/show/929-2016-%D0%BF> (дата звернення: 22.02.2017). Назва з екрану.

Про документи про вищу освіту (наукові ступені) державного зразка [Електронний ресурс]: Постанова Кабінету Міністрів України від 31.03.2015 р. № 193. Режим доступу: <http://www.zakon3.rada.gov.ua/laws/show/> (дата звернення: 14.03.2016). Назва з екрану.

Горицвіт весняний (Адоніс) [Електронний ресурс]//Книга Здоров'я. Режим доступу: <http://www.knigazdorovya.com/goritsvet-vesenniy/> (дата звернення: 22.02.2017). Назва з екрану.

Фарматека [Электронный ресурс]: журнал. Режим доступа: <http://www.pharmateka.ru> (дата обращения: 11.07.2016). Название с экрана.

Примітка

При складанні бібліографічного опису необхідно використовувати скорочення, подані в ДСТУ 3582:2013 "Бібліографічний опис. Скорочення слів і словосполучень українською мовою", ДСТУ 7093:2009 "Бібліографічний запис. Скорочення слів і словосполук, поданих іноземними європейськими мовами" (ГОСТ 7.11-2004, MOD) та ГОСТ Р 7.0.12–2011 "Библиографическая запись. Сокращение слов и словосочетаний на русском языке".

7. Додатки

До додатків може включатися допоміжний матеріал, необхідний для повноти сприйняття дисертації:

- проміжні формули і розрахунки;
- таблиці допоміжних цифрових даних;
- протоколи та акти випробувань, впровадження, розрахунки економічного ефекту, листи підтримки результатів дисертаційної роботи;
- інструкції та методики, опис алгоритмів, які не є основними результатами дисертації, описи і тексти комп'ютерних програм вирішення задач за допомогою електронно-обчислювальних засобів, які розроблені у процесі виконання дисертації;
- ілюстрації допоміжного характеру;
- інші дані та матеріали.

Обов'язковим додатком до дисертації є список публікацій здобувача за темою дисертації та відомості про апробацію результатів дисертації (зазначаються назви конференції, конгресу, симпозіуму, семінару, школи, місце та дата проведення, форма участі).

Вказуються наукові праці автора у послідовності, наведеній у пункті 2 даних методичних рекомендацій.

Додатки можуть бути надані у вигляді окремої частини (том, книга).

Вимоги спеціалізованих вчених рад НФаУ. Матеріали в додатках наводяться в такій послідовності: **1.** Таблиці, рисунки, інші матеріали, які стосуються змісту дисертації. **2.** Список публікацій здобувача (**ідентичний списку, наведеному після анотації**) та відомості про апробацію результатів роботи. **3.** Акти впровадження

Зразок

Додаток А

Список публікацій здобувача

1. Бурда Н. Є., Кливняк Б. М., Журавель І. О. Визначення стероїдних сполук в сировині якірців сланких. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П.Л. Шурика*. 2014. Вип. 23, кн. 4. С. 210-214 (Особистий внесок – брав участь в обробці, узагальненні результатів та підготовці статті).

НВ! В ЦЬОМУ РОЗДІЛІ НАВОДЯТЬСЯ УСІ АВТОРИ ПУБЛІКАЦІЙ

(з нової сторінки)

Продовж. дод. А

Апробація результатів дисертації

Основні положення роботи викладено та обговорено на науково-практичних конференціях різного рівня:

1. Науково-практична конференція «Сучасні тенденції розвитку медичної науки та медичної практики» (Львів, 20-21 грудня 2013 р., форма участі – публікація тез);

Форма участі: усна доповідь, постерна доповідь, публікація тез. У випадку усної або постерної доповіді – додається ксерокопія програми науково-практичного заходу.

Примітка

Додатки слід позначати послідовно великими літерами української абетки, за винятком літер **Г, Є, З, І, Ї, Й, О, Ч, Ь**, наприклад, додаток А, додаток Б тощо.

Додатки повинні мати спільну з рештою дисертації наскрізну нумерацію сторінок.

За необхідності текст додатків може поділятися на розділи, підрозділи, пункти і підпункти, які слід нумерувати в межах кожного додатку. У цьому разі перед кожним номером ставлять позначення додатку (літеру) і крапку,

наприклад, А.2 – другий розділ додатку А; Г.3.1 – підрозділ 3.1 додатку Г; Д.4.1.2 – пункт 4.1.2 додатку Д; Ж.1.3.3.4 – підпункт 1.3.3.4 додатку Ж.

Ілюстрації, таблиці, формули та рівняння, що є у тексті додатку, слід нумерувати в межах кожного додатку, наприклад, рисунок Г.3 – третій рисунок додатку Г; таблиця А.2 – друга таблиця додатку А: формула (А.1) – перша формула додатку А.

Реферат дисертації оформлюється згідно вимог, які наведені у Бюлетені ВАК України № 9-10, 2011 р.

При оформленні автореферату слід дотримуватися таких правил: автореферат друкують через одинарний міжрядковий інтервал, кегель – мітел (14 типографських пунктів), шрифт Times New Roman. Поля: верхнє, лівє і нижнє – 20 мм, правє – 10 мм.

Обсяг реферату для докторської дисертації становить **40-44** сторінок. **Звернути увагу!** У розділі «Загальна характеристика роботи» усі підрозділи повинні бути ідентичними підрозділам, які приведені в дисертації.

Зразок

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Обґрунтування вибору теми дослідження. Проблема пошуку ефективних засобів для лікування

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами. Робота є фрагментом наукових досліджень

Мета і завдання дослідження. Метою дисертаційного дослідження було...

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити такі завдання:
– проаналізувати наукові першоджерела.....

Об'єкт дослідження – порівняльне комплексне фармакогностичне дослідження

Предмет дослідження – визначення морфолого-анатомічних

Методи дослідження. Морфолого-анатомічний, мікрохімічний,

Наукова новизна отриманих результатів. У дисертаційній роботі

Практичне значення отриманих результатів. Проведені в дисертаційній роботі

Особистий внесок здобувача. Усі експериментальні дослідження

Апробація результатів дисертації. Основний зміст дисертаційної роботи викладено

Публікації. За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 24 наукові роботи, у тому числі 5 статей у наукових фахових виданнях, з яких 1 стаття в іноземному виданні, 17 тез доповідей, 1 патент України на корисну модель, 1 інформаційний лист.

Обсяг і структура дисертації. Дисертаційна робота викладена на _ сторінках машинописного тексту, складається зі вступу, ___ розділів, загальних висновків, списку використаних джерел та _ додатків. Обсяг основного тексту дисертації складає _ сторінок друкованого тексту. Робота ілюстрована _ таблицями, _ рисунками та _ схемами. Список використаних джерел містить _ найменування, з них _ кирилицею та _ латиницею.

ВВ! В РОЗДІЛІ АВТОРЕФЕРАТУ «СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ» НАВОДЯТЬСЯ УСІ АВТОРИ ПУБЛІКАЦІЙ