

РЕЦЕНЗІЯ

на дисертаційну роботу Копака Назарія Андрійовича
на тему «Цілеспрямований пошук перспективних антимікробних та
антивірусних субстанцій серед S-естерів 4-
ациламінобензентіосульфокислот»

представленої на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Галузь знань 22 Охорона здоров'я

Спеціальність 226 Фармація, промислова фармація

1. Актуальність теми дисертаційної роботи.

Антимікробна резистентність (АМР) є глобальною проблемою охорони здоров'я. Висока розповсюдженість інфекцій з множинною стійкістю до антимікробних препаратів, поширення інфекційних захворювань серед зростаючого числа людей з ослабленим імунітетом, а також підвищення мобільності населення свідчать про те, що окреслена проблема набула масштабу надзвичайної ситуації, яка вимагає ефективних заходів боротьби.

Зростання антибіотикорезистентності та виникнення нових вірусних хвороб, таких як COVID-19, створюють термінову потребу в розробці нових технологій та засобів лікування. Враховуючи потреби епохи резистентності до ліків, в якій постійно зростає попит на нові антибіотики, а сульфуроорганічні сполуки безперечно є цінними об'єктами в цьому аспекті досліджень.

Особливий інтерес викликають прихід S-естери створе 4-ациламінобензентіосульфокислот, які характеризуються високим фармакологічним потенціалом щодо бактерій та грибів, а також можливістю доступного синтезу. Це створює перспективи для пошуку серед них інноваційних субстанцій з вираженою антивірусною активністю та високим індексом антимікробної дії. Дослідження біологічної активності S-естерів 4-ациламінобензентіосульфокислот може розширити наукове розуміння властивостей тіосульфоестерів та їх взаємодії з мікроорганізмами та вірусами, що є важливим для розвитку антивірусних та антимікробних препаратів.

Успішні результати досліджень можуть мати значний інтерес для фармацевтичної промисловості.

З огляду на вищевикладене, тема представленої до захисту дисертації є безперечно актуальною.

2. Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому і оформлення.

Дисертаційна робота складається зі вступу, огляду літератури та 5 розділів, загальних висновків, списку використаних джерел літератури, додатків; містить 17 таблиць та 40 рисунків. Загальний обсяг дисертації – 235 сторінок, обсяг, який займають ілюстрації, таблиці, список джерел використаної літератури та додатки, становить 99 сторінок.

Структура роботи відзначається чіткою логічною продуманістю. Узагальнення за кожним розділом є достатньо обґрунтованими і логічно репрезентовані у підсумкових висновках.

У вступі окреслено актуальність теми дисертації, мету, завдання дослідження, продемонстровано зв'язок роботи з науковими програмами і темами, відзначено наукову новизну результатів, їх практичне значення, особистий внесок автора.

У *першому розділі* проаналізовано літературні джерела у яких розглядаються питання пов'язані із сучасним станом дослідження проблеми резистентності мікробів та вірусів, перспектив пошуку потенційних антивірусних та антимікробних субстанцій серед S-естерів тіосульфокислот і можливостей застосування *in silico* методів для пришвидшення створення лікарських засобів.

У *другому розділі* подано формулювання загальної концепції дослідження, а також описано об'єкти та методи досліджень.

Третій розділ присвячений обґрунтуванню перспективності розроблення вітчизняних антимікробних та антивірусних препаратів на підставі аналізу фармацевтичного ринку України.

У *четвертому розділі* відображено результати *in silico* скринінгових досліджень S-естерів 4-ациламінобензентіосульфокислот.

П'ятий розділ присвячено розробленню основ технології одержання перспективних антивірусних субстанцій – S-(4-нітрофеніл) та S-(2-нітрофеніл)-4-(ацетиламіно)бензенсульфонотіоатів

3. Зв'язок роботи з науковими програмами, планами та темами.

Дисертаційну роботу виконано на кафедрі технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології Національного університету «Львівська політехніка» в межах науково-дослідної роботи «Синтез, дослідження, технологія та біотехнологія нових фармацевтичних субстанцій, органічних сполук і функціональних матеріалів, яким притаманні біологічна активність та комплекс інших практично цінних властивостей» та в межах науково-дослідної роботи ТБСФБ-18 № 0119U101966 «Дослідження сегментів фармацевтичного ринку: виробництво, контроль якості, дистрибуція, забезпечення населення»

4. Ступінь обґрунтованості наукових положень і висновків.

Усі узагальнення та висновки, наведені у дисертаційній роботі, ґрунтуються на матеріалах власних досліджень і відображають закономірності, які були виявлені шляхом аналізу отриманих автором результатів. Робота виконана на високому методичному рівні із застосуванням сучасних методів досліджень, які є адекватними до поставленої мети та визначених завдань. У роботі наведено 10 висновків, які відповідають отриманим результатам

5. Основні наукові результати, одержані автором, та їх новизна.

Основні наукові результати та висновки дисертації пройшли апробацію на вітчизняних та міжнародних конференціях. За темою дисертаційної роботи опубліковано 7 наукових праць з них 3 статті у фахових наукових виданнях України та 4 матеріали тез доповідей на вітчизняних та міжнародних науково-практичних конференціях.

В ході роботи автором вперше:

- розроблено загальну методологію та дизайн цілеспрямованого пошуку потенційних антимікробних та антивірусних субстанцій серед S-естерів 4-ацетиламінобензентіосульфокислот на основі *in silico* методів;

- ґрунтуючись на проведеному прогнозуванні лікоподібних параметрів, біологічної активності, токсичності, а також на оцінці афінності до потенційних біологічних мішеней відібрано перспективні об'єкти для спрямованого синтезу як потенційні антивірусні агенти для лікування свинячого грипу (H1N1) і COVID-19;

- Розроблено новий спосіб отримання арилових S-естерів 4-ацетиламінобензентіосульфокислоти взаємодією 4-ацетамідобензенсульфонілхлориду з тіолятами лужних металів за активації ультразвуком.

- запропоновано алгоритм масштабування лабораторної схеми синтезу S-(4-нітрофеніл) та S-(2-нітрофеніл)-4-(ацетиламіно)бензен-сульфонотіоатів з врахуванням концепції Quality by design та PDCA-методології, для ефективного трансферу технологій, виготовлення їх дослідних зразків та проведення подальших доклінічних та клінічних випробувань.

6. Практичне значення одержаних результатів.

У роботі розроблено алгоритми вибору стратегії синтезу сполук-лідерів та представлено дослідження з масштабування технології їх одержання, які є корисні для трансферу промислових технологій синтезу цих активних фармацевтичних інгредієнтів з метою подальшого проведення доклінічних та клінічних випробувань, а вітчизняне підприємство ТЗОВ «Карпатол» (м.Київ), що створює та впроваджує перспективні хімічні та органічні продукти, в тому числі, і в альтернативу продуктам імпортного походження зацікавлене у впровадженні цих нових продуктів і технологій (підтверджено актом впровадження від 24.04.2024р.).

Фрагменти роботи впроваджено в науково-дослідну роботу Національного університету «Львівська політехніка» та навчально-методичні процеси Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського при вивченні дисциплін «Фармацевтичний менеджмент та маркетинг» та «Дизайн експерименту у фармацевтичній розробці» і Національного університету «Львівська політехніка» при вивченні дисциплін «Біоінформатика» та «Наукові аспекти біофармації».

7. Відсутність (наявність) порушення академічної доброчесності.

За результатами аналізу дисертації та публікацій аспіранта Копака Назарія Андрійовича порушень академічної доброчесності не виявлено. Елементи фальсифікації тексту у роботі відсутні.

8. Зауваження до дисертації.

Щодо зауважень та положень дискусійного характеру, то можна вказати на таке:

1. На рис. 2.2 стор. 64. в зображенні загальної формули об'єктів дослідження пропущена група NH- та допущена помилка в назві флуоровмісних тіосульфоестерів.
2. На стор. 108 для таблиці 4.2. продубльовано назву таблиці 4.1, проте в ній наведено параметри лікоподібності для галогеновмісних тіосульфоестерів.
3. В розділі 3 дисертаційної роботи при проведенні маркетингового дослідження антимікробних та антивірусних препаратів фармацевтичного ринку України варто було б для наочності навести АФІ, що збільшило б практичну цінність роботи.
4. У роботі є наведено багато результатів досліджень біологічної активності тіосульфоестерів *in silico*, цікаво було б побачити кореляцію цих даних з експериментальними, якщо такі були отримані.
5. У тексті дисертаційної роботи зустрічаються стилістичні помилки, невдалі вислови та неточності.

Загалом, вищезазначені зауваження жодним чином не применшують наукової та практичної цінності результатів дослідження і не впливають на загальну позитивну оцінку дисертаційної роботи.

Висновок щодо дисертації.

Дисертаційна робота Копака Назарія Андрійовича на тему «Цілеспрямований пошук перспективних антимікробних та антивірусних субстанцій серед S-естерів 4-ациламінобензентіосульфоокислот», представлена на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 226

«Фармація, промислова фармація» є завершеною науковою працею, у якій розв'язано актуальне науково-практичне завдання щодо цілеспрямованого пошуку перспективних антимікробних та антивірусних субстанцій серед S-естерів 4-ациламінобензентіосульфокислот на основі прогнозування лікоподібних параметрів, біологічної активності, токсичності та оцінки афінності до потенційних біологічних мішеней.

Робота за актуальністю, обсягом виконаних досліджень, новизною одержаних результатів, їх науковим та практичним значенням, ступенем обґрунтованості наукових положень повністю відповідає вимогам наказу Міністерства освіти і науки України № 40 від 12.01.2017 р. «Про затвердження вимог до оформлення дисертації» зі змінами та доповненнями та постанові Кабінету Міністрів України № 44 від 12.01.2022р. «Про затвердження Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії» зі змінами та доповненнями, а її автор Копак Назарій Андрійович заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація» у галузі знань 22 «Охорона здоров'я».

Рецензент

доцент кафедри технології

біологічно активних сполук, фармації та біотехнології

Національного університету «Львівська політехніка»

кандидат хімічних наук, доцент

Леся ЖУРАХІВСЬКА

Підпис к.х.н., доцента Лесі Журахівської

«ЗАСВІДЧУЮ»

Вчений секретар Національного університету

«Львівська політехніка»

« _____ »



Роман БРИЛИНСЬКИЙ