

## 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.**

Резистентність мікроорганізмів та вірусів до відомих препаратів становить серйозну загрозу для систем охорони здоров'я у всьому світі. Інфікування резистентними мікроорганізмами може спричинити тяжкі захворювання, що вимагає тривалої госпіталізації, а також збільшує витрати на охорону здоров'я. Зростання антибіотикорезистентності та виникнення нових вірусних хвороб, таких як COVID-19, створюють термінову потребу в розробці нових технологій та засобів лікування. На сьогодні практично для кожного класу інфекційних захворювань існують репрезентативні приклади сульфуроорганічних діючих агентів, що здатні запобігати, пригнічувати або лікувати один або кілька типів інфекції. За винятком іноді різкого запаху та хімічної нестабільності, більшість сульфуроорганічних сполук володіючи антимікробною активністю виявляють мало побічних ефектів. Враховуючи потреби епохи резистентності до ліків, коли постійно зростає попит на нові антибіотики, сульфуроорганічні сполуки безперечно є важливими об'єктами досліджень. Серед сульфуроорганічних сполук привертають до себе увагу S-естери 4-ациламінобензентіосульфокислот, оскільки вони характеризуються високим фармакологічним потенціалом щодо бактерій та грибів, а також можливістю доступного синтезу, а це створює перспективи для пошуку серед них інноваційних субстанцій, які поряд з вираженою антивірусною активністю будуть характеризуватися високим індексом антимікробної дії.

На вирішення питання пошуку нових лікарських субстанцій, що мають потенціал бути ефективними у боротьбі з інфекціями скерована дисертаційна робота Копака Н.А. Вважаю, що дослідження біологічної активності S-естерів 4-ациламінобензентіосульфоокислот може розширити наукове розуміння властивостей тіосульфоестерів, їхньої взаємодії з мікроорганізмами та вірусами, що є важливим для подальшого розвитку області антивірусних та антимікробних препаратів. є актуальним для сучасної фармацевтики.

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

Дисертаційна робота складається зі вступу та п'ятих розділів, загальних висновків, списку використаних джерел літератури, додатків. Обсяг основного тексту – 157 сторінок. Робота проілюстрована 19 таблицями та 37 рисунками. Список використаних літературних джерел включає 212 найменувань, з яких 22 кирилицею та 190 латиною.

Дисертаційна робота відповідає вимогам щодо оформлення, написана грамотно, з використанням сучасних наукових і технічних термінів. Рисунки, формули та таблиці оформлені відповідно до чинних стандартів, є чіткими та зрозумілими. Стиль викладення роботи відповідає вимогам до наукових праць. Істотних зауважень щодо орфографічних, синтаксичних чи друкарських помилок немає.

Мова і стиль дисертації чіткі, зрозуміло висвітлено здобуті науково-практичні результати з використанням загальноприйнятих норм і класичних правил стилістики. Структура дисертації узгоджується з її метою і завданням дослідження та характеризується логічністю, послідовним викладенням матеріалу, науковим стилем.

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 проблеми резистентності мікробів та вірусів, антимікробною активністю S-естерів тіосульфоокислот та перспективами пошуку серед них потенційних антивірусних субстанцій, сучасними тенденціями застосування *in silico* методів для пришвидшення створення лікарських засобів.

У другому розділі подано обґрунтування загальної концепції досліджень, а також методи їх проведення.

У третьому розділі наведено результати аналізу вітчизняного фармринку в сегментах антибактеріальних, протигрибкових та антивірусних препаратів для системного застосування.

Четвертий розділ присвячений *in silico* скринінгові дослідження S-естерів 4-ациламінобензентіосульфоокислот.

У п'ятому розділі представлено розробку основ технології одержання перспективних антивірусних субстанцій - S-(4-нітрофеніл) та S-(2-нітрофеніл)-4-(ацетиламіно)бензенсульфо нотіоатів.

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

Тема дисертаційної роботи відповідає науковому напрямку кафедри технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології (ТБСФБ) Національного університету «Львівська політехніка». Результати дисертації є частиною фундаментальних досліджень «Синтез, дослідження, технологія та біотехнологія нових фармацевтичних субстанцій, органічних сполук і функціональних матеріалів, яким притаманні біологічна активність та комплекс інших практично цінних властивостей» та науково-дослідної роботи ТБСФБ-18 № 0119U101966 «Дослідження сегментів фармацевтичного ринку: виробництво, контроль якості, дистрибуція, забезпечення населення».

### **4. Ступінь обґрунтованості наукових положень і висновків.**

Наукові висновки та рекомендації дисертації Копака Н.А. обґрунтовано та підкріплено успішною реалізацією та практичним застосуванням результатів досліджень. Обґрунтованість наукових положень і висновків є достатньою і впливає з аналізу літературних джерел, опису цілей дослідження, використання оптимальних методів. Достовірність та обґрунтованість представлених методів і засобів підтверджується результатами досліджень та забезпечується виконаними роботами, публікаціями, апробацією та впровадженням наукових результатів.

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

Основні наукові результати та висновки дисертації пройшли апробацію на вітчизняних та міжнародних конференціях. За тематикою 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.

Дисертант отримав наступні наукові результати:

- Здійснено інформаційний пошук та проведено аналіз релевантної наукової літератури щодо поточного стану проблеми антибіотикорезистентності, перспектив пошуку потенційних антивірусних та антимікробних субстанцій серед S-естерів тіосульфокислот і можливостей застосування *in silico* методів для пришвидшення створення лікарських засобів. Показано, що проблема резистентності мікробів та вірусів має глобальний характер, створюючи загрозу для громадського здоров'я. Кроком у боротьбі з окресленою проблемою стає розроблення нових медикаментів, здатних боротися водночас з вірусними та мікробними інфекціями, що фокусує увагу дослідників на тіосульфоестерах та перспективності використання *in silico* методів для пришвидшення процесу розробки ліків.

- Обґрунтовано концептуальний дизайн дослідження, яке присвячене цілеспрямованому пошуку перспективних антимікробних та антивірусних агентів і сформовано бібліотеку перспективних S-естерів 4-ациламінобензентіосульфо-кислот для проведення віртуального скринінгу біологічної активності.
- Проведено маркетинговий аналіз зареєстрованих в Україні протиінфекційних лікарських засобів для системного застосування, в сегментах антибактеріальних (група J01), прогрибкових (група J02) та антивірусних (група J05) препаратів. Досліджено соціально-економічну доступність протимікробних та антивірусних препаратів для населення України.
- Проведено визначення лікоподібних параметрів та прогнозування токсичності S-естерів 4-ациламінобензентіосульфо-кислот із застосуванням сучасних біоінформаційних платформ.
- В ході виконання скринінгу біологічної активності за допомогою сервісу SuperPred, виявлено, що для цілої низки тіосульфоестерів є високою ймовірність протиракової активності щодо мішеней раку грудей. Такі результати підкреслюють широкий терапевтичний потенціал досліджуваних сполук, що виходить за межі їхніх противірусних застосувань.
- На основі оцінки афінності до потенційних біологічних мішеней в докінгових дослідженнях відібрано перспективні об'єкти для спрямованого синтезу як потенційні антивірусні агенти для лікування свинячого грипу (H1N1) і COVID-19, а саме S-(4-нітрофеніл)- та S-(2-нітрофеніл)-4-(ацетиламіно)бензенсульфонотіоати.
- Розроблено новий спосіб отримання арилових S-естерів 4-ацетиламіно-бензентіосульфо-кислоти взаємодією 4-

ацетамідобензенсульфоніл-хлориду з тіолятами лужних металів за активації ультразвуком.

- Запропоновано алгоритм масштабування лабораторної схеми синтезу S-(4-нітрофеніл) та S-(2-нітрофеніл)-4-(ацетиламіно)бензенсульфонотіоатів з врахуванням концепції Quality by design і PDCA-методології та розроблено концептуальну технологічну блок-схему та принципову технологічну схему одержання сполук-лідерів для ефективного трансферу технологій з виготовлення дослідних зразків для проведення подальших доклінічних та клінічних випробувань.

## **6. Практичне значення одержаних результатів.**

Розроблена дисертантом методологія пошуку потенційних антивірусних субстанцій з використанням *in silico* методів дослідження (скринінг активності та прогнозування токсичності, молекулярний докінг) S-естерів 4-ациламінобензентіосульфоокислот може слугувати теоретичним підґрунтям для цілеспрямованого створення нових антивірусних засобів, а отримані в роботі прогнозовані значення параметрів біологічної активності досліджуваних сполук можуть бути відправною точкою для пошуку субстанцій з іншими практично корисними властивостями.

Запропоновано субстанції для поглиблених доклінічних досліджень їх ефективності для лікування вірусних інфекцій.

Розроблені в роботі алгоритми вибору стратегії синтезу сполук-лідерів та дослідження з масштабування технології їх одержання є корисними для трансферу промислових технологій синтезу цих активних фармацевтичних інгредієнтів при їх підготовці для доклінічних та клінічних випробувань.

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.**

1. В роботі проведено аналіз фармацевтичного ринку України, щодо номенклатури, лікарської форми, виробників лікарських засобів, тощо. Оскільки сучасна фармацевтика має яскраво виражене європейське спрямування варто було б провести також аналіз фармацевтичних ринків країн Європейського союзу хоча б однієї з них наприклад найближчої нашої сусідки Польщі.

2. Для розуміння коректності отриманих результатів методами *in silico* слід було представити дані порівняння результатів одержаних лабораторними методами і за допомогою комп'ютерних програм для однієї або кількох раніше вивчених речовин аналогів об'єктів дослідження.

3. У вступній частині та у висновках слід було вказати конкретну кількість досліджуваних речовин.

4. На рисунку 2.1 Дизайн дослідження було б доцільно вказати, які програми використано для перевірки речовин на лікоподібність та проведення докінгових досліджень.

5. Автором дисертаційної роботи в деяких випадках при першому використанні аббревіатури не наводиться її розшифровка. У тексті зустрічаються поодинокі стилістичні помилки, невдалі вислови і неточності.

### Висновок щодо дисертації.

Дисертація Копака Назарія Андрійовича на тему «Цілеспрямований пошук перспективних антимікробних та антивірусних субстанцій серед S-естерів 4-ациламінобензентіосульфокислот», представлена на здобуття наукового ступеня доктора філософії, з галузі знань 22 Охорона здоров'я, за спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація за актуальністю обраної теми, науковою новизною, практичною значимістю, обсягом виконаних досліджень, достовірністю результатів, повнотою публікацій повною мірою відповідає вимогам Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії, затвердженого постановою КМУ від 12 січня 2022 року № 44. Сформульовані у дисертації наукові положення, висновки та рекомендації відображені у наукових публікаціях претендента. Наведені зауваження не знижують цінності отриманих результатів дисертації.

Здобувач Копак Назарій Андрійович, заслуговує на здобуття ступеня доктора філософії із галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальності 226 Фармація, промислова фармація.

Рецензент

доцент кафедри технології

біологічно активних сполук, фармації та біотехнології

Національного університету «Львівська політехніка»

кандидат хімічних наук, доцент

Наталія СТАДНИЦЬКА

Підпис к.х.н., доцента Наталії Стадницької

«ЗАСВІДЧУЮ»

Вчений секретар Національного університету

«Львівська політехніка»

« \_\_\_\_\_ »



Роман БРИЛИНСЬКИЙ