

## **ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА**

доктора фармацевтичних наук, професора,  
завідувача кафедри загальної, біонеорганічної, фізикоїдної хімії Львівського  
національного медичного університету імені Данила Галицького

**Драпак Ірини Володимирівни**

на дисертаційну роботу

**Копака Назарія Андрійовича**

на тему *«Цілеспрямований пошук перспективних антимікробних та  
антивірусних субстанцій серед S-естерів 4-ациламінобензентіосульфокислот»*

подану на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань 22 Охорона  
здоров'я за спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація

### **Актуальність обраної теми дисертації**

В останні десятиліття спостерігається значне збільшення резистентності мікроорганізмів до існуючих антимікробних препаратів, що значно ускладнює лікування інфекційних захворювань, здебільшого веде до тривалішого періоду лікування з погіршенням прогнозу та підвищенням ризику летальних наслідків. Неконтрольоване та необґрунтоване використання антибіотиків, а також їх застосування в нетерапевтичних цілях, є основними факторами, що сприяють швидкому розвитку резистентності.

Додаткової уваги заслуговує й те, що у сучасному світі зростає кількість нових вірусних загроз (наприклад, COVID-19). Антибіотикорезистентність сприяє зниженню імунітету та підвищує вразливість до інших захворювань, включаючи вірусні інфекції, і навпаки, вірусні захворювання часто супроводжуються бактеріальними ускладненнями і можуть сприяти розвитку бактеріальних інфекцій.

Зростання частоти виникнення нових вірусних інфекцій, створює додатковий тиск на наукову спільноту для розробки нових ефективних засобів, які б водночас володіли антимікробною та антивірусною активністю, оскільки їх використання може значно спростити та покращити ефективність лікування сучасних інфекцій дозволяючи зменшити кількість одночасно прийнятих ліків, що знижує ризик побічних ефектів і підвищує прихильність пацієнтів до лікування.

У сфері хімії біологічно активних сполук тіосульфоестери займають особливе місце, оскільки вони є малотоксичними, стійкішими і, водночас, не менш дієвими структурними аналогами природних фітонцидів, а також речовинами перспективними для розв'язання складних питань молекулярної біології, біохімії і спрямованого пошуку потенційних лікарських субстанцій. Високий фармакологічний потенціал S-естерів 4-ациламінобензентіосульфоєкислот як антимікробних агентів слугує підґрунтям пошуку субстанцій з антимікробною та антивірусною активностями саме серед них.

Зважаючи на вищенаведене, беззаперечною є актуальність обраної теми дисертаційної роботи, присвяченої систематичному вивченню біологічної активності S-естерів 4-ациламінобензентіосульфоєкислот з використанням *in silico* методів для виявлення та оцінки їхнього потенціалу як перспективних антимікробних та антивірусних агентів з метою подальшого розроблення стратегії їх синтезу та створення потенційних лікарських засобів.

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

Дисертаційна робота Копака Н.А виконана відповідно до плану НДР «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».

### **Наукова новизна отриманих результатів**

Основні результати, що подані у дисертаційній роботі, відповідають критерію новизни у досліджуваній області. Серед вагомих моментів новизни представленої роботи слід відзначити, що автором вперше розроблено загальну

методологію пошуку потенційних антимікробних та антивірусних субстанцій серед S-естерів 4-ациламінобензентіосульфокислот на основі *in silico* методів.

Вперше проведено прогнозування лікоподібних параметрів, біологічної активності, токсичності, а також оцінку афінності до потенційних біологічних мішеней для 24 S-естерів 4-ациламінобензентіосульфокислот та на основі отриманих результатів відібрано перспективні об'єкти для спрямованого синтезу як потенційні антивірусні агенти для лікування свинячого грипу (H1N1) і COVID-19.

Новизною вирізняється і розроблений спосіб отримання арилових S-естерів 4-ацетиламінобензентіосульфокислоти взаємодією 4-ацетамідобензенсульфоніл-хлориду з тіолятами лужних металів за допомогою активації ультразвуком.

Автор також вперше запропонував алгоритм масштабування лабораторної схеми синтезу сполук-лідерів S-(4-нітрофеніл)- та S-(2-нітрофеніл)-4-(ацетиламіно)бензен-сульфонотіоатів з врахуванням концепції Quality by design та PDCA-методології.

### **Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій, які викладені у дисертаційній роботі**

Сформульовані у дисертаційній роботі наукові положення і рекомендації є добре структурованими, достатньо обґрунтованими і достовірними. Експериментальна синтетична частина роботи виконана коректно, для доведення будови та чистоти синтезованих речовин – сучасні надійні фізико-хімічні методи аналізу. Біологічні дослідження виконані з використанням сучасних методів комп'ютерного моделювання.

Висновки за окремими розділами дисертаційної роботи та загальні висновки ґрунтуються на здобутих експериментальних результатах, є науково обґрунтованими і викладені автором чітко та коректно.

Під час написання дисертації автор дотримувався принципів наукової доброчесності. Поставлені в роботі завдання були успішно і повною мірою

виконані.

### **Теоретичне і практичне значення отриманих результатів**

Отримані автором результати мають теоретичне та практичне значення в області органічної, медичної та фармацевтичної хімії, фармацевтичного аналізу, фармакології та комп'ютерної хімії.

Розроблені автором препаративні методики одержання арилових S-естерів 4-ацетиламінобензентіосульфокислоти взаємодією 4-ацетамідобензенсульфонілхлориду з тіолятами лужних металів за допомогою активації ультразвуком дозволяють отримати перспективні малотоксичні сполуки з меншими затратами на технологічний процес та є важливими для теорії тонкого органічного синтезу і відкривають нові можливості для цілеспрямованого синтезу речовин із цінними властивостями.

Найбільш активні речовини, а саме S-(4-нітрофеніл)- та S-(2-нітрофеніл)-4-(ацетиламіно)бензенсульфонотіоати можуть бути рекомендованими для подальшого поглибленого вивчення на шляху створення потенційних лікарських препаратів.

Матеріали дисертаційної роботи впроваджені в освітні процеси низки вітчизняних ЗВО, де викладаються фармацевтичні дисципліни, а також можуть бути використані при викладанні дисциплін, пов'язаних з дизайном ліків та їхньою біологічною дією.

### **Повнота викладення матеріалів дослідження в опублікованих роботах**

Результати дисертації викладено у 7 наукових працях, що відповідають темі роботи серед них 3 статті у фахових наукових виданнях України. Матеріали дисертації представлені на вітчизняних та міжнародних науково-практичних конференціях, за якими опубліковано 4 тези доповідей. Матеріал, наведений у публікаціях відображає зміст дисертації та узгоджується з її результатами.

## Структура та зміст дисертаційної роботи

Дисертація оформлена згідно з чинним Наказом «Про затвердження вимог до оформлення дисертації», затвердженим МОН України, № 40 від 12.01.2017 (із змінами від 12.07.2019 р.) «Про затвердження вимог до оформлення дисертації».

Робота викладена державною мовою на 235 сторінках друкованого тексту, з яких обсяг основного тексту - 160 сторінок, складається з анотації, переліку умовних скорочень, вступу, п'яти розділів, загальних висновків, списку використаних джерел (212 найменування) і вісьмох додатків, містить 17 таблиць та 40 рисунків.

Стисло інформацію про основні результати проведеного дослідження описано в **анотації** українською та англійською мовами.

**Вступ** містить усі необхідні структурні елементи, охарактеризовано актуальність обраного напрямку досліджень, чітко сформульовано мету і завдання, зазначено об'єкт та предмет дослідження, вказано новизну і практичне значення одержаних результатів.

У **розділі 1** (огляд літератури) представлено аналіз актуальної наукової інформації. В ньому чітко окреслено сучасний стан проблеми резистентності мікробів та вірусів. Показано доцільність та окреслено перспективи використання S-естерів тіосульфокислот як потенційних антивірусних субстанцій. Окрема увага приділена сучасним тенденціям застосування *in silico* методів для створення біологічно активних речовин..

Результати власних досліджень та їх обговорення, а також методи хімічних і біологічних досліджень описано у розділах 2-5.

У **розділі 2** описано концептуальний дизайн представленого дослідження, аргументовано вибір об'єктів дослідження, вказано використані в роботі методи досліджень. Крім того, наведено методики проведення експериментів та матеріали й обладнання, які були спеціально підібрані для вирішення поставлених завдань і включали спеціалізовані комп'ютерні програми для обробки даних та сучасне обладнання для проведення

експериментів і їх аналізу.

**Розділ 3** присвячений маркетинговому дослідженню протиінфекційних лікарських засобів для системного застосування, які зареєстровані в Україні в сегментах антибактеріальних (група J01), протигрибкових (група J02) та антивірусних (група J05) препаратів. В ході представлених досліджень автором виявлено найбільші підгрупи препаратів за обсягом зареєстрованих найменувань, досліджено розподіл зареєстрованих антимікробних та протівірусних препаратів за країною-виробником та виокремлено вітчизняні заводи виробники, які за даними Держреєстру ліків виробляють найбільше найменувань. Крім того, у **розділі 3** представлено дослідження аналізу цін на найпоширеніші препарати вітчизняного та імпортного виробництва у своїх групах в найбільших аптечних мережах найбільших обласних центрів України та оцінено їх соціально-економічну доступність для населення України. Все це дозволило автору аргументувати необхідність та перспективність розроблення вітчизняних антимікробних та антивірусних препаратів.

Матеріал **четвертого розділу** стосується *in silico* скринінгових досліджень S-естерів 4-ациламінобензентіосульфокислот. В даному розділі наведено результати, які стверджують досліджувані S-естери 4-ациламінобензентіосульфокислот відповідають критеріям лікоподібності та швидше за все, матимуть характеристики, що будуть сприяти їх пероральній біодоступності та ефективності. Крім того, представлено дані прогнозування біологічної активності та токсичності об'єктів дослідження, а також докінгові дослідження до біомішеней, які асоційовані з механізмом антивірусної дії із застосуванням сучасних біоінформаційних платформ. Грунтуючись на цих даних автором було показано, що терапевтичний потенціал низки досліджуваних тіосульфоестерів, виходить за межі їхніх протівірусних застосувань, зокрема відкриває перспективи пошуку серед них субстанцій з протираковою активністю, а також було відібрано потенційні антивірусні агенти для лікування свинячого грипу (H1N1) і COVID-19 – S-(4-нітрофеніл)- та S-(2-нітрофеніл)-4-(ацетиламіно)бензенсульфонотіоати, для їх спрямованого синтезу.

Розробленню основ технології одержання сполук-хітів S-(4-нітрофеніл) та S-(2-нітрофеніл)-4-(ацетиламіно)бензенсульфонотіоатів присвячений *п'ятий розділ* дисертаційної роботи. Зокрема в цьому розділі вибрано ефективну стратегію синтезу сполук-хітів взаємодією 4-ацетамідобензенсульфоніл-хлориду з тіолятами лужних металів за активації ультразвуком, запропоновано алгоритм масштабування цієї лабораторної схеми з врахуванням концепції Quality by design та PDCA-методології, а також розроблено концептуальну технологічну блок-схему та принципову апаратурно-технологічну схему одержання S-(4-нітрофеніл)- та S-(2-нітрофеніл)-4-(ацетиламіно)бензенсульфонотіоатів з урахуванням сучасних підходів.

Окремо слід відзначити, що розроблені автором синтетичні методи одержання тіосульфоестерів прості у виконанні та не потребують особливих умов проведення. Необхідні для цього реактиви є комерційно доступні або можуть бути легко отримані з таких.

Усі розділи викладені в логічній послідовності і завершуються конкретними висновками, які висвітлюють основні отримані дисертантом результати.

*Загальні висновки* чітко сформульовані, ґрунтуються на одержаних експериментальних даних та їхньому теоретичному обґрунтуванню, а їх інтерпретація відповідає сучасним принципам дизайну нових лікарських засобів.

Загальна оцінка дисертаційної роботи є позитивною, однак виникли окремі зауваження:

1. На рис. 2.2 стор. 64. некоректно зображено загальну формулу S-естерів 4-ацетиламінобензентіосульфокислот, зокрема пропущено NH-групу. Крім цього, на даному рисунку варто було дотримуватись однакового принципу представлення замісників (автор для сполук 1f-1 замісники подає як «R= ...», а для решти лише вказує номер сполуки і знак «=»). До того ж, кількість атомів елементів зазвичай вказують з використанням підрядкового символу.

2. У дисертаційній роботі присутні невдало сформовані вирази, орфографічні та стилістичні помилки.

Крім того, у процесі рецензування дисертаційної роботи виникли запитання:

1. Чи відіграє роль порядок змішування реагентів при одержанні цільових S-(4-нітрофеніл)- та S-(2-нітрофеніл)-4-(ацетиламіно)бензенсульфонотіоатів у запропонованому Вами способі?

2. Для прогнозування спектру біологічної активності тіосульфоестерів використано ресурс SuperPred. Що Ви можете сказати, про точність його прогнозу?

### **Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження в практиці**

Розроблені дисертантом методики синтезу арилових S-естерів 4-ацетиламінобензентіосульфоїкислоти, а також методологія планування, алгоритм та стратегія запропонованого пошуку біоактивних сполук з успіхом можуть бути застосовані у практичній діяльності наукових шкіл, які займаються створенням активних фармацевтичних інгредієнтів.

### **Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам**

Дисертаційна робота Копака Назарія Андрійовича «Цілеспрямований пошук перспективних антимікробних та антивірусних субстанцій серед S-естерів 4-ацетиламінобензентіосульфоїкислот» є завершеною науковою працею з актуальною темою, значним обсягом проведених досліджень, науковою новизною, беззаперечною практичною цінністю, чітким ступенем обґрунтованості наукових положень та висновків. Результати дисертаційного дослідження не містять ознак плагіату та повною мірою викладені в опублікованих наукових працях. Зважаючи на актуальність, науково-практичну значимість, новизну, об'єм та рівень досліджень дисертаційна робота «Цілеспрямований пошук перспективних антимікробних та антивірусних



субстанцій серед S-естерів 4-ациламінобензентіосульфокислот» повністю 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 Кабінету Міністрів України від 12.01.2022 р. № 44 із змінами і доповненнями № 341 від 21.03.2022 р., № 502 від 19.05.2023 р., а її автор Копак Назарій Андрійович заслуговує на присудження ступеня доктора філософії у галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація».

**Офіційний опонент**

завідувач кафедри загальної,  
біонеорганічної, фізикоїдної хімії  
Львівського національного медичного  
університету імені Данила Галицького  
доктор фармацевтичних наук, професор

