

РЕЦЕНЗІЯ

на дисертаційну роботу **Фізер Любов Віталіївни**
на тему **«Синтез, властивості, біологічна активність тіосульфонатів та
технології створення лікарських форм на їх основі»**

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) становить одну з найсерйозніших глобальних загроз для охорони здоров'я у ХХІ столітті. Здатність мікроорганізмів, таких як бактерії, віруси, грибки та паразити, протистояти дії антимікробних препаратів, що раніше були ефективними для їх знищення або пригнічення росту, призводить до зростання захворюваності та смертності.

У контексті повномасштабної війни в Україні проблема антимікробної резистентності набуває особливої гостроти. Масове надходження поранених із тяжкими травмами, обмежений доступ до лабораторної діагностики, а також погіршення санітарно-гігієнічних умов створюють сприятливе середовище для поширення мультирезистентних патогенів. З огляду на масштаб і складність викликів, необхідною є своєчасна та узгоджена міжгалузева відповідь, спрямована на зниження ризиків подальшої ескалації епідеміологічної ситуації.

Герпесвірусні інфекції є актуальною проблемою через їхню надзвичайну поширеність, довічну персистенцію в організмі та схильність до рецидивів. Вони становлять серйозну загрозу для пацієнтів з імуносупресією, новонароджених та онкохворих, викликаючи тяжкі ускладнення. Зростання стійкості до противірусних препаратів і відсутність ефективної вакцини підкреслюють потребу в нових підходах до профілактики та лікування.

Сполуки сульфонотіоатної структури, завдяки вираженим антимікробним властивостям, становлять значний науковий інтерес як перспективні об'єкти органічного синтезу та досліджень у контексті створення потенційних активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ).

Успішне проведення досліджень може відкрити нові перспективи для фармацевтичної промисловості, зокрема, у сфері розробки ефективних лікарських препаратів.

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 6 розділів, загальних висновків, списку використаних джерел, додатків; містить 54 таблиці та 139 рисунків. Загальний обсяг дисертації – 297 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, темами, грантами, відзначено наукову новизну отриманих результатів, їх практичне значення та особистий внесок автора.

У *першому розділі* проаналізовано літературні джерела, у яких розглядаються питання щодо синтезу сульфонотіоатів симетричної та асиметричної будови з подальшим аналізом їх дії в біологічних системах різного рівня організації, та перспективність подальших поглиблених досліджень, спрямованих на розробку нових і удосконалення сучасних підходів отримання нових сполук сульфонотіоатної будови з високою біологічною активністю та створення на їх основі лікарських форм.

Другий розділ, на мою думку, методично правильно побудований і включає чітке формулювання концептуальних засад дослідження. Автор детально описує об'єкти вивчення та обґрунтовує вибір методологічного інструментарію, що використовувався в роботі.

Третій розділ є практично значущим: у ньому представлено оригінальні методики синтезу *S*-алкіл 4-ациламінобензенсульфонотіоатів, проведено комплексне дослідження їх фізико-хімічних характеристик. Особливо важливим видається систематичне вивчення біологічної активності та токсикологічних властивостей обраних об'єктів дослідження, *S*-етил 4-ацетамідо- та *S*-аліл 4-метакриламідобензенсульфонотіоатів, що дозволяє оцінити їх потенціал для практичного застосування.

Четвертий розділ дисертації є логічним продовженням попередніх теоретичних та експериментальних досліджень і демонструє високий рівень практичної спрямованості роботи. У цьому розділі автором представлено детальну розробку складу та опис технологічних параметрів виготовлення порошку з *S*-етил 4-ацетамідобензенсульфонотіоатом для нашкірного застосування з вираженою антимікробною активністю. Розроблені методи ідентифікації *S*-етил 4-ацетамідобензенсульфонотіоату у даній твердій лікарській формі ІЧ-спектроскопією та методом рентгенофазного аналізу.

П'ятий розділ роботи добре структурований і присвячений розробці ще однієї перспективної лікарської форми - мазі для терапії гнійних ранових процесів.

Автором проведено систематичне дослідження оптимального складу мазевої композиції з *S*-етил 4-ацетамідобензенсульфонотіоату у концентрації 2% як біологічно активного інгредієнта.

Окрім того, були розроблені фармацевтичні композиції мазей з різним вмістом *S*-етил 4-ацетамідобензенсульфонотіоату і 0,01%-вим додаванням біосурфактантів рамноліпідної структури. Проведені мікробіологічні і фармако-технологічні дослідження мазей.

Розроблені методи ідентифікації та кількісного визначення *S*-етил 4-ацетамідобензенсульфонотіоату в мазі під умовною назвою «Часнофор» методами УФ- та ІЧ-спектроскопій.

Шостий розділ дисертації присвячений створенню таблеток, що диспергуються в ротовій порожнині, з використанням *S*-аліл 4-метакриламідобензенсульфонотіоату як активного інгредієнта з антигерпетичною дією, ґрунтуючись на результатах фармако-технологічних випробувань. Окрім того, автором також опрацьовано метод ІЧ-спектроскопії для ідентифікації *S*-аліл 4-метакриламідобензенсульфонотіоату в таблетках, що є важливим елементом стандартизації фармацевтичного препарату.

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» як частину 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» в межах комплексної науково-дослідної роботи ТБСФБ (державна реєстрація № 0119U002252).

3. Ступінь обґрунтованості наукових положень і висновків.

Усі узагальнення та висновки, що 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 8 загальних висновків, які відповідають отриманим результатам.

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

Основні наукові результати та висновки дисертаційної роботи пройшли апробацію на вітчизняних та міжнародних конференціях. За темою дисертаційного дослідження опубліковано 20 наукових праць, серед яких 3 статті, які включені до міжнародної наукометричної бази даних Scopus, 2 статті

у фаховому виданні України, 13 тез доповідей на науково-практичних конференціях різного рівня, 1 патент на корисну модель і 1 патент на винахід.

У ході роботи автором вперше:

- розроблено нові синтетичні підходи отримання *S*-етил 4-ацетамідо- і *S*-аліл 4-метакриламідобензенсульфонотіоатів згідно результатів досліджень реакцій алкілювання та ацилювання, що були проведені в різних умовах; зокрема, вперше було проведено сонохімічний синтез *S*-етил 4-ацетамідобензенсульфонотіоату в умовах близьких до «solvent-free» та оптимізовано умови одержання *S*-аліл 4-метакриламідобензенсульфонотіоату *N*-ацилюванням *S*-аліл 4-амінобензенсульфонотіоату у тетрагідрофурані при низьких температурах;

- проведено системне вивчення діапазону фунгібактерицидної і протигерпетичної дії синтезованих сполук *in vitro*, відповідності молекул правилам «лікоподібності» і скринінг їх прогнозованої активності на біологічні мішені *in silico*;

- проведено комплексне дослідження щодо розроблення лікарських форм, призначених для місцевого нанесення на шкіру (порошок і мазь) та запропоновано раціональні склади цих ЛФ, визначено їх антимікробний профіль і фармакотехнологічні властивості, наведені методи якісного і кількісного визначення *S*-етил 4-ацетамідобензенсульфонотіоату у ЛФ;

- запропоновано склад композиції для виробництва таблеток, що диспергуються в ротовій порожнині із *S*-аліл 4-метакриламідобензенсульфонотіоатом як протигерпетичним компонентом та наведені методи якісного і кількісного визначення *S*-аліл 4-метакриламідобензенсульфонотіоату в цій лікарській формі.

5. Практичне значення одержаних результатів.

У роботі синтезовано та досліджено перспективні сульфуровмісні сполуки з антимікробною (антибактеріальною, протигрибковою, противірусною) дією, зокрема, розроблено оптимальні методи синтезу *S*-етил 4-ацетамідо- і *S*-аліл 4-метакриламідобензенсульфонотіоатів. Створені на основі одержаних сульфонотіоатів фармацевтичні композиції визначеного складу рекомендовані до подальших доклінічних досліджень, як антимікробні засоби для нашкірного застосування із *S*-етил 4-ацетамідобензенсульфонотіоатом та протигерпетичний засіб для системного використання із *S*-аліл 4-метакриламідобензенсульфонотіоатом. В умовах хімічної лабораторії синтезу АФІ та технологічної лабораторії АТ «Фармак» апробовано одержання *S*-етил 4-ацетамідо- і *S*-аліл 4-метакриламідобензенсульфонотіоатів та виготовлення на їх основі порошку нашкірного та таблеток, що диспергуються в ротовій порожнині. Також технологія виготовлення порошку нашкірного апробована в умовах

навчально-виробничої аптеки Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького. Фрагменти роботи запроваджено в освітньо-науковий процес кафедри технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології, кафедри мікробіології медичного університету ім. Данила Галицького.

6. Відсутність (наявність) порушення академічної доброчесності.

За результатами аналізу дисертаційної роботи та публікацій аспірантки Фізер Любов Віталіївни порушень академічної доброчесності не виявлено. Елементи фальсифікації тексту у роботі відсутні.

7. Зауваження до дисертації.

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

1. Для полегшення сприйняття інформації та підвищення структурованості викладу рекомендується розміщати умовні позначення в алфавітній послідовності.
2. У тексті дисертаційної роботи використовується термін «музейні ізоляти», тоді як у сучасній науковій практиці переважно вживається поняття «музейні штами», яке є більш точним; отже, доцільно замінити термінологію для дотримання фахової мови.
3. В українській версії анотації до п'ятого розділу зазначена помилкова кількість клінічних ізолятів бактерій, а саме, 13 замість 15.
4. Для покращення сприйняття інформації у розділі 1 (підпункт 1.1) та в розділі 3 бажано було б навести нумерацію кожної сполуки.
5. При оцінці термічної поведінки S-аліл 4-метакриламідобензенсульфонотіоату дослід проводився лише в середовищі азоту. Доцільно було б додатково провести дане дослідження і в середовищі повітря та порівняти одержані результати.
6. У тексті дисертаційної роботи зустрічаються стилістичні помилки, невдалі вислови та неточності.

Загалом висловлені зауваження мають уточнювальний характер і не применшують наукову новизну, практичну цінність та позитивне враження від дисертаційної роботи.

Висновок щодо дисертації.

Дисертаційна робота Фізер Любові Віталіївни на тему «Синтез, властивості, біологічна активність тіосульфонатів та технології створення лікарських форм на їх основі», 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 синтезу сполук сульфонотіоатної структури з антимікробними властивостями і створення на їх основі лікарських форм

(порошка нашкірного, мазі, таблеток, що диспергуються в ротовій порожнині), що має важливе значення для галузі знань 22 Охорона здоров'я.

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 Фізер Любов Віталіївна 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»

« 06 » 07

2025





Роман БРИЛИНСЬКИЙ