ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу

Чаленко Наталії Миколаївни

«Молекулярне моделювання потенційних нестероїдних протизапальних засобів різних хімічних груп»,

поданої до спеціалізованої вченої ради Д 64.605.01 при Національному фармацевтичному університеті на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.02 – фармацевтична хімія та фармакогнозія

1. Актуальність теми дисертації та її зв'язок з державними чи галузевими програмами, пріоритетними напрямками розвитку науки і техніки

Постійний пошук інноваційних ліків обумовлює значна кількість захворювань, патологічних станів, для яких лікування наявними препаратами не ефективно**,** або викликає звикання та велику кількість побічних явищ.

Останнім часом в світі відзначається зростання частоти захворювань, що супроводжуються запальними процесами, і щорічно їх рівень продовжує зростати. На теперішній час існує арсенал сучасних нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ), які використовують для лікування багатьох захворювань, починаючи з лихоманки і закінчуючи тяжкими аутоімунними процесами. Але сучасний арсенал НПЗЗ не вирішує проблему успішного лікування запальних захворювань та їх рецидивів, частота яких після відміни препаратів зустрічається майже у 100% випадків. Крім того, тривале та сумісне призначення цих засобів сприяє збільшенню частоти виникнення ускладнень протизапальної фармакотерапії. Побічні ефекти НПЗЗ зумовлюють необхідність пошуку більш безпечних протизапальних засобів. Створені в останні роки селективні інгібітори циклооксигенази-2 (ЦОГ-2), що повинні були вирішити проблему побічної дії НПЗЗ на шлунково-кишковий тракт (ШКТ), не виправдали сподівання фармакологів. Дози, в яких зберігається селективність не

виявляють достатнього клінічного ефекту, а збільшення дози призводить до втрати селективності і появи гастротоксичності.

Тому, незважаючи на насиченість фармацевтичного ринку України препаратами груп НПЗЗ, пошук нових безпечних вітчизняних лікарських засобів для лікування запальних захворювань, які були б більш ефективними і менш токсичними на сьогодні залишається актуальним.

2. Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертаційна робота виконана у відповідності з планом проблемної комісії «Фармація» МОЗ та НАМН України і є фрагментом комплексної науково-дослідної роботи НФаУ за темою «Молекулярний дизайн і цілеспрямований синтез нових біологічно активних органічних речовин та їх фокусованих комбінаторних бібліотек» (№ державної реєстрації НДР: 0114U000944), «Органічний синтез та аналіз БАР, розробка лікарських засобів на основі синтетичних та напівсинтетичних субстанцій» (№ державної реєстрації 0114U000943).

3. Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації

Основні наукові положення, які сформульовані і наведені в дисертації є обґрунтованими та достовірними, що базується на глибокому літературному аналізі проблеми та результатах власних експериментальних досліджень. Для досягнення цього, автором грамотно сплановано дизайн експерименту, який є гарним прикладом сучасного дослідження в теоретично-експериментальній медичній хімії. Для виконання *in silico* досліджень дисертант вдало і послідовно використовувала сучасні програмні пакети, які дозволяють досягти максимально коректних результатів. Для аналізу структури отриманих сполук дисертант доцільно і грамотно застосовувала комплекс сучасних методів аналізу органічних сполук, який включає методи ЯМР-спектроскопії, хромато-мас-спектрометрії, сучасні хроматографічні методи тощо. Дослідження біологічних властивостей отриманих сполук виконано з використанням сучасних методик.

Сформульовані автором висновки та рекомендації, як за окремими розділом так і загальні, логічно витікають з фактичного матеріалу та наведені чітко, послідовно та коректно.

4. Наукова новизна дисертаційного дослідження

Наукова новизна дисертаційної роботи Чаленко Н.М. зумовлена розробкою наукового напрямку хімічної модифікації 4-аміно-5-R-2,4-дигідро-3*H*-1,2,4-тріазол-3-тіонів і ди- та тетрааміно-калікс[4]аренів та продуктів їх хімічних перетворень для цілей медичної та фармацевтичної хімії. Дисертантом уперше за допомогою класичних та удосконалених методів синтезу одержано 73 неописані у літературі сполуки з груп (4-аміно(1*H*-пірол-1-іл)-5-R-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетанілідів і кон'югатів ди- та тетраамінокалікс[4]аренів з НПЗЗ. Автором вивчено основні фізичні, фізико-хімічні характеристики одержаних речовин, уперше досліджено і експериментально доведено доцільність використання ультразвукового синтезу для підвищення виходів даного ряду сполук. Уперше досліджено антиексудативні та аналгетичні властивості синтезованих сполук.

Дисертантом за результатами фармакологічного скринінгу виявлено 15 «сполук-хітів» з протизапальною активністю з групи (4-аміно(1*H*-пірол-1-іл)-5-R-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетанілідів та один кон'югат ди- та тетраамінокалікс[4]аренів з НПЗЗ. Перспективність наукових досліджень підтверджується 4 патентами України на корисну модель (пат. України 117980 «Застосування тетраамідокалікс[4]аренів з фармакофорними групами 2,4-дихлорбензойної кислоти як засобу з аналгетичною активністю»; пат. України 119306 «5,11,17,23-тетра(n-ациламідо)-25,26,27,28-тетраалкоксикалікс[4]арени з біофорними фрагментами 2,4-дихлорбензойної та 2-(4-ізобутилфеніл)пропіонової кислоти»; пат. України 125361 «Застосування тетраамідокалікс[4]аренів з фармакофорними групами 2,4-дихлорбензойної кислоти як засобу з антиексудативною активністю»; пат. України 137528 «Похідні 4-аміно-5-(піридин-4-іл)-1,2,4-тріазолацетамідів, які проявляють анальгетичну та антиексудативну активність».

За результатами фармакологічного скринінгу запропоновано для подальших фармакологічних випробувань 3 нові «сполуки-лідери». Встановлені закономірності зв'язку «хімічна будова – антиексудативна та аналгетична активність» в ряду синтезованих похідних. На основі SAR-аналізу запропоновано рекомендації щодо раціонального дизайну НПЗЗ в групі (4-аміно(1*H*-пірол-1-іл)-5-R-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетанілідів.

5. Теоретичне значення результатів дослідження

Наведений у дисертаційній роботі матеріал є цінним фундаментальним доробком щодо методів синтезу та фармакологічної активності похідних 4-аміно-5-R-2,4-дигідро-3H-1,2,4-тріазол-3-тіонів і кон'югатів ди- та тетраамінокалікс[4]аренів. Отримані результати *in silico* досліджень, залежності "структура – біологічна активність", фармакофорне моделювання та QSAR є цінним теоретичним підґрунтям для медичної хімії НПЗЗ. Прогностичні значення параметрів досліджуваних груп сполук можуть бути теоретичною платформою для *de novo* синтезу потенційних лікарських препаратів і мають важливе значення для фахівців в галузі фармацевтичної, медичної хімії та фармакології.

6. Практичне значення результатів дослідження

Проведені дисертантом синтетичні дослідження та вивчення фізико-хімічних властивостей (4-аміно(1*H*-пірол-1-іл)-5-R-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетанілідів і кон'югатів ди- та тетраамінокалікс[4]аренів з НПЗЗ важливі для теорії та практики органічного синтезу. Автором запропоновані оптимальні методи синтезу, на основі яких за розробленими препаративними методиками здійснено синтез нових груп біологічно активних речовин – ацетанілідних похідних 4-аміно-5-(піридин-2(3,4)-іл)-2,4-дигідро-3*H*-1,2,4-тріазол-3-тіону; 2-((4-аміно-5-(фуран-2-іл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)-*N*-ацетанілідів; 4-(1*H*-пірол-1-ільних) похідних 4-аміно-5-(піридин-2(3,4)-іл)-2,4-дігідро-3*H*-1,2,4-тріазол-3-тіону та 2-((4-аміно-5-(фуран-2-іл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)-*N*-ацетанілідів; кон'югатів ди- та тетраамінокалікс[4]аренів з відомими НПЗЗ різної хімічної будови. Результати фізико-хімічних дослі-

джень, квантово-хімічних розрахунків, фармакологічного скринінгу, SAR-аналізу можуть бути використані науковцями для подальшого пошуку нових біологічно активних субстанцій протизапальної дії.

За результатами проведених досліджень дисертантом оформлено інформаційний лист про нововведення в галузі охорони здоров'я: № 151-2019 «Інноваційні перспективи використання похідних 4-аміно-5-(піридин-4-іл)-1,2,4-тріазол(4*H*)-3-іл-тіоацетамідів для створення засобів з антиексудативною та аналгетичною активностями».

Результати наукових досліджень, які представлено у дисертаційній роботі, впроваджено в науково-дослідну і науково-педагогічну роботу кафедр органічної хімії, неорганічної хімії НФаУ, кафедри біологічної та біоорганічної хімії УМСА, кафедри медичної хімії НМУ ім. О.О. Богомольця, кафедри фармацевтичної, біологічної та токсикологічної хімії НМУ ім. О.О. Богомольця, кафедри фармацевтичної хімії ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського, що підтверджено відповідними актами впровадження.

7. Особистий внесок здобувача

При виконанні дисертаційних досліджень автором визначено стратегію та тактику проведення експерименту, визначено мету та основні завдання дослідження. Дисертантом самостійно проаналізовано сучасну наукову літературу щодо методів синтезу та фармакологічної активності похідних 4-аміно-5-R-2,4-дигідро-3*H*-1,2,4-тріазол-3-тіонів і кон'югатів ди- та тетраамінокалікс[4]аренів, на основі чого обрано базові структури для подальшої хімічної модифікації та визначено напрямки цієї модифікації. Дисертантом розроблено та апробовано всі синтетичні методики, наведені у дисертації та синтезовано переважну більшість описаних в експериментальній частині речовин традиційним способом та з застосуванням ультразвукового синтезу, інтерпретовано та узагальнено дані фізико-хімічних досліджень, здійснено *in silico* дослідження для планування фармакологічних випробовувань та за результа-

тами біологічного скринінгу визначено закономірності залежності «структура-активність» в ряду синтезованих речовин і обрано «сполуки-лідери».

8. ***Повнота викладу основних результатів дисертації в наукових фахових виданнях***

За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано в 22 наукові роботи, серед яких 6 статтей у наукових фахових виданнях (у т.ч. за кордоном – у наукометричній базі Scopus), 4 патенти України на корисну модель, 1 інформаційний лист, 11 тез доповідей на науково-практичних конференціях різного рівня.

9. ***Аналіз основного змісту дисертаційної роботи***

Дисертаційна робота складається зі вступу, огляду літературних даних, експериментальної частини (4 розділів), обговорення результатів дослідження, висновків, списку використаних джерел та додатків. Обсяг основного тексту дисертації складає 169 сторінок друкованого тексту. Робота ілюстрована 23 таблицями, 45 рисунками. Список використаних джерел містить 173 найменування, з них 95 кирилицею та 78 латиницею.

У вступі розкрито актуальність, сформульовано мету і завдання дослідження, відображено наукову новизну, показано практичну цінність одержаних результатів.

Перший розділ «Перспективи створення нових вітчизняних протизапальних лікарських засобів з протибольовою дією на основі похідних 2,4-дигідро-3*H*-1,2,4-тріазол-3-тіону та ди- і тетраамінокаліксаренів (огляд літератури)» містить дані огляду у літературно-патентних джерел інформації щодо запалення, проаналізовано сучасний асортимент, наведено класифікацію та механізми дії відомих НПЗЗ.

Обґрунтувано вибір похідних 1,2,4-тріазолу, каліксаренів та їх кон’югатів як об'єктів синтетичних досліджень та визначені перспективи використання їх у фармакокорекції запалення. Розглянуті дані біологічної активності, методів синтезу та фізико-хімічних властивостей похідних 1,2,4-тріазолу, каліксаренів та їх кон’югатів. Проаналізовані та систематизовані

синтетичні підходи до одержання та хімічної модифікації заміщених 1,2,4-тріазолів з метою вибору раціональних методик для одержання цільових S-алкільованих похідних.

У **другому розділі** «Обґрунтування вибору об’єктів дослідження, планування експерименту та синтез напівпродуктів» представлено алгоритм проведення дослідження для вибору 5-гетерилзаміщених 4-аміно-3-тіо-4*H*-1,2,4-тріазолів як базових структур для проведення комп'ютерного скринінгу. Дисертантом запропоновано і опрацьовано стратегію раціональних підходів до пошуку селективних інгібіторів циклооксигенази (ЦОГ), як потенційних протизапальних засобів, яка базується на використанні *in silico* досліджень.

Третій розділ «Синтез та фізико-хімічні властивості 4-аміно-(1*H*-пірол-1-іл)-5-R-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл-тіоацетанілідів, ди- та тетраамінокалікс[4]аренів та їх кон’югатів з відомими НПЗЗ» присвячений синтезу цільових продуктів 4-аміно-5-R-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл-тіоацетанілідів. Також, дисертантом розроблено препаративні методики та синтезовано два кон’югати тетраамідокалікс[4]арену з біофорними фрагментами 2,4-дихлорбензойної та 2-(4-ізобутилфеніл)пропіонової кислот та один кон’югат діамінокалікс[4]арену з біофорними фрагментами 2-(2,3-диметилфеніл)амінобензойної кислоти.

У **четвертому розділі** «Обговорення результатів експериментального дослідження антиексудативної та аналгетичної активності нових синтезованих сполук» дисертантом проведено фармакологічний скринінг всіх синтезованих речовин на наявність антиексудативної та аналгетичної активності на моделі формалінового набряку у щурів.

За результатами фармакологічного скринінгу автором відібрано для подальших досліджень шістнадцять «сполук-хітів»: п’ятнадцять в ряду 4-аміно-(1*H*-пірол-1-іл)-5-R-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл-тіоацетанілідів та одну сполуку кон’югат тетраамінопропоксикалікс[4]арену з 2,4-дихлорбензойною кислотою.

Дисертантом проаналізовано закономірності зв'язку «структура - протизапальна активність» в ряду одержаних сполук; встановлено, що найбільший внесок в активність вносить гетероциклічна система 4-аміно-5-(піридин-4-іл)-4Н-1,2,4-тріазолу, що співпадає з результатами *in silico* прогнозування.

Автором проведено комп'ютерний прогноз токсичності та визначено три «сполуки лідери»: N-(4-метоксифеніл)-2-[4-аміно-5-(піридин-4-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]ацетамід, N-(3,4-диметоксифеніл)-2-[4-аміно-5-(піридин-4-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]ацетамід та N-(4-бутилфеніл)-2-[4-аміно-5-(піридин-4-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]ацетамід, що проявляють високу протизапальну активність при низькій токсичності.

Автореферат дисертації та наукові публікації Чаленко Н.М. достатньо повно відображають зміст роботи.

Загальна характеристика роботи є позитивною. Проте, в ході аналізу дисертаційної роботи виникли наступні зауваження та дискусійні питання:

1. В дисертаційній роботі проведено синтез нових біологічно активних сполук – потенційних селективних інгібіторів ЦОГ-2 на основі 4-аміно-3-тіо-5-R-4Н-1,2,4-тріазолів і ди- та тетраамінокалікс[4]аренів. Але це зовсім різні класи гетероциклічних сполук. Чим був зумовлений вибір зазначених різних класів сполук в якості об’єктів даного дослідження? Яке підґрунтя цього поєднання в одній дисертаційній роботі?
2. В роботі проведено синтез піридинового, пірольного, фуранового та інших гетероциклічних похідних 1,2,4-тріазолу. Це типові двуланкові гетероциклічних системи з 1,2,4-тріазольним циклом, і цей синтез має за мету створення систематичного ряду похідних. Чи є доцільним використання терміну «гібрид-фармакофорний підхід» у цьому випадку?
3. Для планування синтезу біологічно активних речових в дисертаційній роботі було проведено прогнозування активності з використанням програми PASS, а також молекулярний докінг. Виникає питання з якою метою використовували програму PASS, яка використовує двувимірну топологію молекули, коли була можливість проводити докінгові дослідження за до-

помогою ліцензованої сучасної програми SCIGRESS (ліцензія 742F6852C191)? Чи корелюють результати прогнозу, що отримані різними програмами?

4. Чи був проведений пошук сполук по базі Scifinder, щоб визначити які з синтезованих сполук є вперше синтезованими, а які вже описано в науковій літературі?
5. У дисертаційній роботі присутні друкарські та стилістичні помилки.

Однак, ці недоліки не впливають на загальну високу, позитивну, оцінку дисертаційної роботи Чаленко Наталії Миколаївни.

10. Висновок про відповідність дисертації вимогам п. 11 «Порядку присудження наукових ступенів»

Дисертаційна робота Чаленко Наталії Миколаївни на тему «Молекулярне моделювання потенційних нестероїдних протизапальних засобів різних хімічних груп» є самостійною роботою, завершеним науковим дослідженням. За актуальністю, новизною, обсягом, науковим рівнем, повнотою досліджень, достовірністю результатів і висновків, теоретичним і практичним значенням, публікаціям у фахових виданнях, за рівнем виконання і впровадженням представлена робота відповідає вимогам п.11 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013 р. № 567 (зі змінами), а її автор Чаленко Н.М. заслуговує присвоєння наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук за спеціальностю 15.00.02 – фармацевтична хімія та фармакогнозія.

Офіційний опонент:

Доктор хімічних наук,
Професор кафедри органічної хімії
Харківського університету
імені В.Н. Каразіна Коваленко С.М.

Підпис Коваленко С. М. засвідчую:
Начальник Служби управління персоналом
Харківського національного
університету імені В. Н. Каразіна,
доктор педагогічних наук, професор С. М. Куліш