

РЕЦЕНЗІЯ

офіційного рецензента, професора кафедри клінічної фармакології
Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації
Національного фармацевтичного університету, доктора фармацевтичних наук,
професора Цубанової Наталі Анатоліївни
на дисертаційну роботу Міщенко Марії Віталіївни
на тему **«Експериментальне дослідження нових похідних тіазолідину як
потенційних протисудомних препаратів»**,
представлену до офіційного захисту в спеціалізовану вчену раду
ДФ 64.605.040 в Національному фармацевтичному університеті на здобуття
ступеня доктора філософії з галузі знань «Охорона здоров'я»
за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація»

Актуальність теми дисертації. Епілепсія, як захворювання центральної нервової системи, зазвичай характеризується непередбачуваними та повторюваними нападами, які впливають на різні психічні та фізичні функції пацієнтів. За даними медичної статистики близько 50 мільйонів людей у всьому світі страждають на епілепсію, що робить її одним із найпоширеніших неврологічних захворювань у світі. Що стосується поширеності епілепсії у різних країнах то на за даними Liu YT, (2020) в США, Великобританії, Індії, Південній Кореї та Китаї відсоток хворих становить відповідно 6,8, 5,3, 4,7, 2,41 і 1,8 на 1000 дорослих. Хоча етіологія більшості епілепсій неясна, травми голови внаслідок черепно-мозкової травми, інсульту та пухлин головного мозку в даний час вважаються найбільш поширеними причинами епілепсії. Крім того, пацієнти з травмами голови часто потребують нейрохірургічного втручання, що призводить до втрати нейронів і порушення зв'язку між нейронами в мозку, що є предиктором розвитку епілепсії.

Терапія протиепілептичними препаратами (ПЕП) є основним методом лікування для більшості пацієнтів з епілепсією, і її кінцевою метою є повне запобігання судомам. У сучасній клінічній практиці використання одного протисудомного препарату може контролювати напади приблизно від 50% до 60% пацієнтів з епілепсією, а додавання другого протисудомного препарату може контролювати ще 10% нападів. Решту, а це 30% пацієнтів із рефрактерною епілепсією неможливо контролювати лише за допомогою ліків. Останні дослідження також показують, що комбінована терапія пов'язана з кращими показниками без нападів, ніж монотерапія, особливо у пацієнтів із стійкою до

ліків епілепсією. З іншого боку, у клінічній практиці титрування до максимально переносимої дози є прийнятим принципом протиепілептичної терапії. Майже половина пацієнтів, які отримують максимальну переносиму дозу протиепілептичних препаратів, досягнуть ефективного контролю над судомами протягом 1 року.

Також слід зазначити, що при епілепсії основна мета застосування ПЕП полягає і у контролі несподіваних судомних нападів та мінімізації відповідних побічних явищ, що виникають внаслідок лікування, очікуваним побічним ефектом пари застосування ПЕП є негативний вплив на когнітивні функції (Mula, 2016).

Таким чином, пошук нових протисудомних засобів, які б не чинили негативної дії на когнітивні функції, є актуальним та обґрунтованим.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами. Дисертаційна робота виконана у межах запланованої НДР НФаУ «Фармакологічне вивчення біологічно активних речовин та лікарських засобів» (номер держреєстрації 0114U000956), а також фундаментального наукового дослідження Міністерства охорони здоров'я України № 0120U102460 «Обґрунтування вдосконалення лікування поліфармакорезистентної епілепсії шляхом комбінованого використання класичних антиконвульсантів з іншими препаратами», що виконується за рахунок коштів Державного бюджету України (Наказ МОЗ України № 509 від 24.02.2020 р.), період виконання: 2020-2022 рр. Дисертант є співвиконавцем вищезазначених тем.

Наукова новизна одержаних результатів. У дисертаційній роботі уперше досліджена антиконвульсанта активність 33 похідних тiazолідину, встановлені елементи залежності «структура-протисудомна активність».

Встановлено виразну ефективність сполуки 5-[(Z)-(4-нітробензиліден)]-2-(тіазол-2-іліміно)-4-тіазолідинону (Les-6222) на базових скринінгових моделях судом, що визначило вибір цієї сполуки як перспективної для подальших досліджень.

Визначено, що 5-[(Z)-(4-нітробензиліден)]-2-(тіазол-2-іліміно)-4-тіазолідинон виявляє широкий спектр антиконвульсанта активності. Сполука ефективна проти судом на моделях пікротоксинових, кофеїнових та пентилентетразолового кіндлінгу. Виявляє помірну активність на моделях стрихнінових та бікукулінових пароксизмів.

Вперше досліджено фармакодинаміку сполуки-лідера 5-[(Z)-(4-нітробензиліден)]-2-(тіазол-2-іліміно)-4-тіазолідинону. Сполука не має достовірних відмінностей порівняно з показниками інтакту щодо впливу на локомоторну та орієнтовно-дослідницьку активність, вегетативний супровід

емоційних реакцій, рівень тривожності, пам'ять, показники, які характеризують депресивність, м'язовий тонус та координацію рухів. Також виявлено наявність позитивного актопротекторного ефекту. Досліджено на моделі карагенінового набряку наявність протизапальних властивостей, а дослідження *in silico* підтвердили наявність спорідненості 5-[(Z)-(4-нітробензиліден)]-2-(тіазол-2-іліміно)-4-тіазолідинону до рецепторів 5-ЛОГ/FLAP.

Досліджено гостру токсичність сполуки-лідера при внутрішньо-шлунковому введенні та обґрунтовано належність її до V класу токсичності – практично нетоксичні сполуки.

Вперше виявлено, що досліджувана сполука впливала на зниження вмісту нейрон-специфічної енолази та рівня 8-ізопростану.

На тлі модельної патології – пентилентетразолового кіндлінгу – досліджено вплив 5-[(Z)-(4-нітробензиліден)]-2-(тіазол-2-іліміно)-4-тіазолідинону на циклооксигеназний шлях каскаду арахідонової кислоти та встановлено виразні протизапальні властивості у головному мозку тварин.

Вперше виявлено підвищення активності ферменту Na^+ , K^+ -АТФази у групі 5-[(Z)-(4-нітробензиліден)]-2-(тіазол-2-іліміно)-4-тіазолідинону відносно групи контрольної патології на фоні кіндлінгу. Така активність свідчить про здатність сполуки-лідера сприяти стабілізації мембран нейронів.

Новизна проведених досліджень захищена 1 патентом України на винахід та 4 патентами України на корисну модель.

Теоретичне значення одержаних результатів. Отримані в роботі дані щодо антиконвульсантної активності досліджуваного ряду сполук та встановлені елементи залежності «структура-ефект» складають теоретичне підґрунтя для подальшої розробки нового протисудомного препарату, що містить 5-[(Z)-(4-нітробензиліден)]-2-(тіазол-2-іліміно)-4-тіазолідинон.

Практичне значення одержаних результатів. Результати роботи обґрунтовують перспективність створення на основі 5-[(Z)-(4-нітробензиліден)]-2-(тіазол-2-іліміно)-4-тіазолідинону (Les-6222) нового ефективного та безпечного протисудомного засобу.

Результати дослідження впроваджено в науково-педагогічний процес на 5 профільних кафедрах ВНЗ України: кафедр фармакології Буковинського державного медичного університету, загальної та клінічної фармації Дніпровського національного медичного університету, фармакології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, фармакології з клінічною фармакологією Тернопільського національного медичного

університету імені І.Я. Горбачевського, експериментальної та клінічної фармакології з клінічною імунологією та алергологією Полтавського державного медичного університету.

Авторкою обґрунтовані інноваційні перспективи впровадження у медичну практику 5-[(Z)-(4-нітробензиліден)]-2-(тіазол-2-іліміно)-4-тіазолідинону як протисудомного засобу (інформаційний лист МОЗ України № 43-2021, 2021 р.).

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

Дисертаційні дослідження виконані на сучасному науковому рівні. Всі наукові положення, висновки та практичні рекомендації базуються на експериментальному матеріалі та логічно витікають з одержаних результатів. Загальні висновки до дисертації викладені чітко, стисло і повністю відображають результати проведеної роботи, а їх достовірність не викликає сумніву. Матеріал, наведений у дисертаційній роботі Міщенко М.В., є новим та перспективним для впровадження у практичну фармацію.

Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях. За матеріалами дисертації опубліковано 25 наукових робіт. Серед них 8 статей, з яких - 2 статті у виданнях, що індексуються базою даних Scopus, 1 стаття, що індексується базою даних Web of Science, та 5 статей у наукових фахових виданнях України. Одержано 1 патент України на винахід та 2 патенти України на корисну модель, 1 Інформаційний лист. Матеріали фрагментів дисертаційної роботи також опубліковано в 13 тезах доповідей. Опубліковані роботи повно відповідають основним результатам досліджень.

Аналіз основного змісту роботи, ступінь обґрунтованості наукових положень і висновків. Дисертаційна робота містить: анотацію, вступ, огляд літератури, об'єкти, методи та методики дослідження, 4 розділи експериментальних досліджень, аналізу та узагальнення одержаних результатів, загальних висновків, списку використаних джерел і 3 додатків. Робота викладена на 158 сторінках машинописного тексту, ілюстрована 32 таблицями та рисунками. Список використаних джерел містить 296 найменування, з них 269 латиницею.

У вступі дисертант обґрунтовує вибір теми дослідження, формулює мету і завдання дослідження, наводить методи дослідження, наукову новизну і практичне значення одержаних результатів, інформацію про особистий внесок здобувача, апробацію результатів дисертації, її обсяг та структуру.

У *першому розділі* (огляд літератури) дисертантом наведено критичний огляд наукових першоджерел щодо доцільності розробки нових протисудомних лікарських засобів з ряду похідних тіазолідону. Актуалізовані дані щодо

етіопатогенезу епілепсії та асортименту протиепілептичних ліків із акцентуванням уваги на їх перевагах та недоліках.

У *другому розділі* наведено об'єкти, методи та методики дослідження.

Третій розділ присвячено скринінговим дослідженням, спрямованим на пошук сполуки лідера за протисудомною дією серед похідних тіазолідону та визначення оптимальної дози для подальших досліджень.

У *четвертому розділі* наведено вивчення спектру антиконвульсантної активності сполуки лідера 5-[(z)-(4-нітробензиліден)]-2-(тіазол-2-іліміно)-4-тіазолідінону на 7 моделях судом.

П'ятий та шостий експериментальні розділи присвячено вивченню супутніх фармакологічних властивостей та нейрохімічних механізмів сполуки лідера.

Слід зазначити, що експериментальна частина виконана на високому науковому рівні, має теоретичне обґрунтування та супроводжується обговоренням отриманих результатів. Висновки обґрунтовані та відповідають меті роботи та поставленим завданням.

Робота написана логічно, з дотриманням існуючих вимог МОН України щодо структури та змісту. Текст дисертації викладено українською мовою із дотриманням наукового стилю.

Результати роботи вірогідні, зроблені висновки не викликають заперечень.

Проте виникають запитання та є окремі **зауваження**:

1. Підрозділ 1.1., містить 2 сторінки тесту, щодо актуальності та епідеміології, що є типовим для дисертаційних робіт із фармакології. Було б краще, не виокремлювати цей підрозділ, а автоматично включити його до підрозділу 1.2. «Сучасні аспекти патогенезу епілепсії».
2. У огляді літератури було б бажано додати кодування епілепсії за МКХ-11, яка вже набула чинності, ніж за МКХ-10.
3. У таблицю 2.1. треба додати хімічну назву похідних тіазолідіндіону.
4. Пояснення стосовно кольору стовпчиків та інших умовних позначень слід дати у примітках до рис. 3.1 (стр. 96), а не частково у тексті.

У порядку проведення наукової дискусії вважаю доцільним, щоб дисертантка відповіла на **питання**:

1. Як відомо, добова терапевтична доза вальпроату натрію при монотерапії становить 15-20 мг/кг, тобто для пацієнта 70 кг – 1050-1400 мг на добу. Із використанням коефіцієнту видової чутливості Риболовлева, для мишей це відповідно 88-117 мг/кг. Вальпроат натрію має виражену дозозалежність, при

передозуванні індукує судоми. Поясніть сенс застосування вальпроату натрію у дозі, що у 2-3 рази перевищує терапевтичну на етапі скринінгу?

2. Поясніть чому сполуки літери Les-2670, Les-2658 та Les-3365 обирали виключно за показником % летальності, а не за сумарним впливом на % мишей із судомами, тяжкість судом та ін. для препарату порівняння у чотирьох серіях досліджень цей показник коливався від 0 до 50%, тобто ви б не вибрали цю молекулу у скринінгових дослідженнях.
3. Поясніть феномен летальності. Чому на етапі скринінгових досліджень летальність тварин, що отримували Les-6222 за умов пентилеи-тетразолових судом у мишей, становила 44,44% (табл. 3.2), а при вивченні дозозалежності (табл. 3.7) за тих же умов у тій же дозі - 14, 28 %, тобто у 3 рази менше. При цьому доза 50 мг/кг та 150 мг/кг взагалі показали органопротекторний вплив із 0 % летальності.

Відповідність дисертації вимогам, що пред'являються до дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії. З усього вищевикладеного можна зробити висновок про те, що дисертаційна робота «Експериментальне дослідження нових похідних тiazолідину як потенційних протисудомних препаратів» є закінченою науковою працею, в якій досягнута основна мета та вирішені задачі дослідження, і 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, а її автор, Міщенко Марія Віталіївна, заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії з галузі знань «Охорона здоров'я» за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація».

Рецензент

професор кафедри клінічної фармакології
ІПКСФ НФаУ,
доктор фармацевтичних наук,
професор

Цубанова Наталя Анатоліївна

*Згідно з рішенням Н.А. Цубанової зазначено
про присудження ступеня доктора філософії
Марії Віталіївни Міщенко*