

Рецензія рецензента

**професора кафедри фармацевтичної, органічної і біоорганічної хімії
Львівського національного медичного університету імені Данила
Галицького**

**д.фарм.н., проф. Кришишин-Дилевич Анни Петрівни
на дисертацію Федусевич Ольги-Марії Володимирівни «Синтез та
біологічна активність похідних тiazолу та 4-тіазолідинону з азольними
фрагментами у молекулах»
на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 226 Фармація,
промислова фармація, галузь знань 22 Охорона здоров'я**

**Актуальність обраної теми дисертації та її зв'язок з державними чи
галузевими програмами, пріоритетними напрямками розвитку науки і
технік**

Дисертаційна робота Федусевич Ольги-Марії Володимирівни присвячена розробці синтетичних стратегій для створення 4-тіазолідинон/тіазол-індол/ізоіндольних гібридних структур, що є актуальним напрямом сучасної фармацевтичної науки. Основна наукова ідея дослідження полягала в об'єднанні фармакофорних фрагментів різної природи в одній молекулі з метою створення потенційних «лікоподібних» сполук. Такий підхід ґрунтується на структурній комбінації біологічно активних гетероциклів, що дозволяє розширити спектр їх можливої фармакологічної активності. Запропоновані методи синтезу сприяють отриманню нових хімічних сполук, які можуть стати основою для подальших досліджень у сфері пошуку перспективних лікарських засобів. Отримані результати мають значну наукову та практичну цінність, що підтверджує актуальність і новизну проведеного дослідження.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами

Дисертаційна робота Федусевич Ольги-Марії Володимирівни є фрагментом комплексної науково-дослідної роботи Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (державна реєстрація 0116U004500, 0121U107504).

Наукова новизна

Автором розроблено синтетичні підходи до одержання індол- та ізоіндолзаміщених 4-тіазолідинонів, тіазолів та тіопірано[2,3-*d*]тіазолів, що дозволило поєднати у межах однієї молекули різні фармакофорні фрагменти в рамках спрямованого конструювання потенційних "лікоподібних" молекул.

Системний підхід, що поєднував органічний синтез, біологічний скринінг та методи комп'ютерної хімії (методи молекулярного докінгу, молекулярної динаміки) дозволив ідентифікувати серію перспективних біологічно активних сполук та спрогнозувати їх ймовірні механізми дії. Зокрема, автором було встановлено чотири сполуки з високою протипухлинною активністю та дві з вираженою протимікробною дією щодо грам-позитивних мікроорганізмів, зокрема деяких штамів стафілококів і стрептококів. Проведене *in silico* прогнозування ADME-Тох параметрів ідентифікованих сполук-хітів вказує на їх задовільні токсикометричні характеристики.

Теоретичне значення результатів дослідження

Результати одержані автором, за підсумками досліджень в області хімії похідних тіазолу та 4-тіазолідинону з азольними фрагментами у молекулах, мають теоретичну цінність для органічної, медичної та фармацевтичної хімії.

У даній роботі представлено низку ефективних методик синтезу біологічно активних речовин, що становлять цінність для науковців, які спеціалізуються на органічному синтезі та медичній хімії. Застосовано сучасні та загальноприйняті підходи, зокрема *in silico* та *in vitro* методи досліджень.

Практичне значення результатів дослідження

У дисертаційній роботі розроблено нові методи синтезу та модифікації раніше неописаних похідних тіазолу та 4-тіазолідинону з азольними фрагментами в молекулах, що має важливе практичне значення для сучасної органічної хімії. На основі отриманих сполук створено нову бібліотеку спектральних і фізико-хімічних характеристик, що є цінним інструментом для ідентифікації структурних аналогів синтезованих сполук. Це, у свою чергу, сприяє подальшому розвитку обраного напрямку досліджень у сфері синтезу потенційних біологічно активних агентів.

Автором розроблено ефективні підходи та методики раціонального дизайну біологічно активних молекул, які мають суттєве значення для медичної та фармацевтичної хімії. Проведений скринінг дозволив ідентифікувати нові перспективні сполуки з вираженою протипухлинною, протимікробною та протигрибковою активністю. Отримані результати сприяють визначенню стратегічних напрямів для подальшого цільового синтезу біологічно активних речовин із потенційним терапевтичним застосуванням.

Ступінь обґрунтованості та достовірності положень, висновків і рекомендацій, сформульованих в дисертації

Дисертаційне дослідження відзначається високим рівнем наукової обґрунтованості, методологічної системності та практичної значущості. Синтез біологічно активних сполук здійснювався із застосуванням загальноприйнятих методів органічного синтезу, а їх структура та чистота підтверджені сучасними аналітичними методами, зокрема методами ^1H та ^{13}C ЯМР-спектроскопії (HSQC, HMBC, COSY, NOESY), елементним аналізом та хромато-мас-спектрометрією. Крім того, для прогнозування біофармацевтичних властивостей залучено *in silico* методи, зокрема розрахунки ADME-Tox параметрів із використанням платформи SwissADME, програми ProToxIII.

Комплексне біологічне тестування синтезованих сполук, включаючи їх протипухлинну, протимікробну та протигрибкову активності, виконано відповідно до сучасних стандартів фармакологічного скринінгу та етичних вимог. Теоретичне обґрунтування вибраного наукового напрямку, значний обсяг експериментальних досліджень та отримані результати підтверджують достовірність сформульованих висновків і практичних рекомендацій.

Репрезентативність дослідження включає 111 наукових публікацій, більшість із яких – праці зарубіжних авторів. Усі сформульовані висновки логічно випливають із отриманих даних, а їх статистична обробка відповідає сучасним вимогам до наукових досліджень. Узагальнення отриманих результатів та їх інтерпретація є коректними, а первинна документація повністю узгоджується із даними, наведеними в дисертаційній роботі, що підтверджує її високу наукову цінність.

Оцінка змісту, оформлення та обсягу дисертації, зауваження щодо оформлення

Дисертаційна робота викладена на 182 сторінках тексту, складається з анотації, переліку умовних скорочень, вступу, 4 розділів, загальних висновків, списку використаних джерел та 4 додатків.

Анотація українською та англійською мовами чітко відображає основні результати дисертаційного дослідження.

У **Вступі** обґрунтовано вибір теми дослідження, зазначено їх мету та завдання, а також методи, які були використані в ході виконання дисертаційної роботи, зазначено наукову новизну, практичне значення результатів та вказано особистий внесок здобувача.

У **першому розділі** «Тіазол/4-тіазолідинон-індольні гібридні молекули. Сучасні тренди медичної хімії та фармакології» проведено аналіз літературних даних щодо біологічної активності вищенаведених похідних та описано їх перспективи для фармацевтичної науки.

Наступні розділи присвячені експериментальним дослідженням та інтерпретацією їх результатів. Зокрема, у **другому розділі** описано синтез комбінаторних бібліотек 4-тіазолідинон/тіазол-індол/ізоіндольних гібридних структур, що дозволило об'єднати різні гетероциклічні фрагменти в одній молекулі в рамках спрямованого дизайну «лікоподібних» молекул. Описано отримані дані первинного скринінгу протиракової активності одержаних сполук. Методом ЯМР спектроскопії підтверджено прототропну аміно-імінну таутомерію характерну для 2-((4-оксо-4,5-дигідротіазол-2-іл)аміно)ізоіндолін-1,3-діону. Доведено утворення піразол-тіазольних гібридних молекул при взаємодії 5-(3-арилакрилоїл)-4-метилтіазолів з гідразингідратом у середовищі оцтової кислоти. Методами молекулярного докінгу та молекулярної динаміки обґрунтовано імовірний механізм протипухлинної дії виявленої сполуки із протипухлинними властивостями 2-((5-(3-(2-фторофеніл)акрилоїл)-4-метилтіазол-2-іл)аміно)ізоіндолін-1,3-діону як інгібітора тирозинкіназ EGFR та HER2.

У третьому розділі наведено методики синтезу комбінаторної бібліотеки похідних 5-індоліден-4-тіоксо-2-тіазолідинонів та вивчення їх біологічної активності. Ідентифіковано 2-(5-((1*H*-індол-3-іл)метилен)-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-3-фенілпропанові кислоти з високою протимікробною активністю, щодо Грам-позитивних мікроорганізмів (стафілококів та стрептококів), включаючи біоплівкоутворюючі та небіоплівкоутворюючі штами. Серед 2-(5-((1*H*-індол-3-іл)метилен)-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-3-фенілпропанових кислот виділено перспективні сполуки-хіти із селективним ефектом щодо штамів *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus agalactiae* та *Pseudomonas aeruginosa*. *In silico* дослідження проведені для зазначених сполук продемонстрували їх високу теоретичну афінність до уридиндифосфат-*N*-ацетилмурамоїл-*L*-аланін:*D*-глутамат лігази та задовільні фармакокінетичні властивості.

У четвертому розділі наведено синтез ряду поліциклічних похідних тіопіранотіазолу. Ідентифіковано норборнан-заміщене похідне індол-тіопірано[2,3-*d*]тіазолу із активністю щодо ліній недрібноклітинного раку легень та раку нирок, що є важливим аргументом на користь структурної модифікації такого класу сполук для пошуку нових селективних протипухлинних агентів.

Усі розділи завершуються чітко сформульованими короткими висновками, які висвітлюють основні результати отримані дисертанткою.

Загальні висновки представлені в логічній послідовності, демонструють сумарні отримані результати та відповідають меті та завданням дисертаційної роботи.

Дисертаційна робота написана сучасною науковою мовою, логічно викладена та добре структурована.

Зауваження щодо змісту і оформлення дисертації

Загальна оцінка дисертаційної роботи позитивна, однак є деякі зауваження:

1. У другому розділі не наведено методику докінгових розрахунків як це детально описано у розділі 3 для сполук **3.7** та **3.9**. Також не пояснено обчислення та значення показників оцінки якостей моделей GMQE (Global Model

Quality Estimate) та QMEAN (Qualitative Model Energy ANalysis) відповідно при проведенні розрахунків на веб-сервері Swiss-Model.

2. У підрозділі 2.3.2.2. *Синтез 5-(3-арилакрилоїл)-4-метилтіазолів з індольними фрагментами у молекулах* у реакції конденсації Кляйзена-Шмідта із вихідних 5-ацетил-4-метилтіазолів **2.22** та **2.23** одержано ряд 5-(3-арилакрилоїл)-4-метилтіазолів з індольними фрагментами у молекулах **2.24-2.27**, а не **2.13-2.14** як зазначено у роботі.

3. Дані щодо розрахованих характеристик для сполуки **4.16** за допомогою сервісу SwissAdme у таблицях 4.7 та 4.8 дублюються.

4. У дисертаційній роботі трапляються стилістичні та друкарські помилки.

Запитання, які виникли при рецензуванні дисертації:

1. Для синтезованих похідних 2-((4-оксо-4,5-дигідротіазол-2-іл)аміно)ізоіндолін-1,3-діону **2.10-2.11** підтверджено наявність прототропної аміно-імінної таутомерії в розчині, при цьому у випадку амідів 2-арилімінотіазолідин-4-он-5-оцтової кислоти **2.7-2.9** не ідентифіковано сигналів аміноформи, а лише хімічні зміщення Z- та E-іміноформ. Чи ви спостерігали для інших синтезованих похідних 2-арилімінотіазолідин-4-ону таку ж таутомерію, зокрема для сполуки-хіта **2.13**?

2. Для 3-(5-((1H-індол-3-іл)метилден)-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)пропанових кислот **3.7** і **3.9** та індолзаміщених тіопірано[2,3-*d*]тіазолів **4.16** та **4.26** за допомогою інтернет-ресурсів SwissADME та програми ProToxIII обчислено параметри біодоступності, токсичності та метаболізму. Однак, не наведено можливих порушень (англ. “violations”) лікоподібних характеристик досліджуваних сполук-хітів, що виявляють за допомогою фільтрів Гозе, Вебера (GSK), Егана (Pharmacia), Мюге (Bayer), що обчислює сервіс SwissADME. Також, не наведено результатів обчислення сервісом SwissADME щодо наявності чи відсутності фрагментів PAINS (“pan assay interference compounds” – сполук, що створюють перешкоди при інтерпретації результатів біологічних досліджень) та проблемних фрагментів Brenk. Чи було виявлено якісь

порушення вищенаведених правил, чи виявлено відповідні фрагменти у молекулах?

Повнота викладення основних результатів дисертації в опублікованих працях.

За матеріалами дисертації опубліковано 12 наукових праць, з яких 1 стаття, що індексуються наукометричною базою Scopus, 5 статей у фахових виданнях України, 6 тез доповідей на наукових форумах різного рівня.

Дані про відсутність текстових запозичень та порушень академічної доброчесності (академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації, фальсифікації)

У результаті перевірки та аналізу представлених матеріалів в дисертації Федусевич Ольги-Марії Володимирівни встановлено відсутність академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації чи фальсифікації даних. Подані матеріали вирізняються оригінальністю тексту, є результатом авторської праці, не порушуючи принципів наукової доброчесності.

Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження в практиці

Методи синтезу похідних тіазолу та 4-тіазолідинону з азольними фрагментами, розроблені дисертанткою Федусевич Ольгою-Марією Володимирівною, мають перспективу практичного застосування в наукових лабораторіях, що спеціалізуються на створенні біологічно активних сполук. Запропонована методологія, яка включає стратегічне планування, дизайн, алгоритм і пошукову стратегію біологічно активних речовин, може бути використана в дослідницькій діяльності різних наукових колективів.

Висновок

Дисертаційна робота Федусевич Ольги-Марії Володимирівни «Синтез та біологічна активність похідних тіазолу та 4-тіазолідинону з азольними фрагментами у молекулах» є завершеним науковим дослідженням, яке містить нові науково обґрунтовані результати. Отримані дані роблять вагомий внесок у вирішення актуального наукового завдання – синтезу нових біологічно активних сполук, що мають потенціал для розробки лікарських засобів. Враховуючи

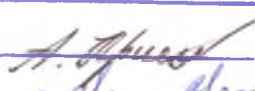

актуальність, об'єм та рівень досліджень, наукову новизну, теоретичне та практичне значення отриманих результатів, обґрунтованість висновків, дисертаційна робота повністю відповідає вимогам «Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. № 44 (із змінами та доповненнями) та вимогам оформлення дисертацій, затвердженим наказом Міністерства освіти і науки України від 12 січня 2017 р. № 40 та може бути рекомендована до захисту на здобуття ступеня доктора філософії у галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація.

Рецензент

професор кафедри фармацевтичної,
органічної і біоорганічної хімії
Львівського національного медичного
університету

імені Данила Галицького.

д.фарм.н, професор

Підпис	
Засвідчую	
Провідний фахівець відділу кадрів ЛМНУ ім. Данила Галицького	

АННА КРИЩИШИН-ДИЛЕВИЧ

