

Рецензія рецензента

**доцента кафедри загальної, біонеорганічної, фізикоїдної хімії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького
к.фарм.н., доц. Роман Олександр Миронівни
на дисертацію Матійчук Юлії Едвардівни «Синтез та біологічна активність похідних фуранкарбонових кислот»
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 Матійчук Ю.Е. присвячена актуальній темі сучасної фармацевтичної науки – спрямованому пошуку біологічно активних молекул як прототипів потенційних лікарських засобів серед актуальної групи гетероциклічних сполук. Наукова гіпотеза роботи полягала у структурній модифікації фуранового каркасу з використанням класичних реакцій перетворення за карбоксильною та нітрильною групами. Вибір фуранового каркасу як ключового є цілком обґрунтований, адже зазначений гетероцикл є фармакологічно визначальним молекулярним фрагментом цілої серії лікарських засобів з широким спектром біологічної активності – від протимікробної до протипухлинної. Тому актуальність і новизна рецензованої дисертаційної роботи не викликає сумніву.

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

Дисертаційна робота Матійчук Ю.Е. є фрагментом комплексної науково-дослідної роботи Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького 0116U004500 (2016-2020 р.р.) та 0121U107504 (2021-2025 р.р.) «Синтез та перетворення нових фізіологічно-активних речовин – похідних неконденсованих і конденсованих сульфур- і нітрогеновмісних гетероциклів та споріднених гетероциклічних систем, з використанням методів *in silico* моделювання, вивчення фізико-хімічних властивостей та проведення

фармакологічного скринінгу одержаних сполук, дослідження різних видів дикорослих та культивованих рослин західного регіону України з метою одержання нових лікарських засобів, розробка технології лікарських засобів нових складів та опрацювання сучасних методик фармацевтичного та токсикологічного аналізу».

Робота виконувалась в межах науково-дослідних робіт у Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького «Спрямований пошук "лікоподібних" молекул серед нових азолів із застосуванням стратегії *in silico* дизайну» (фундаментальні дослідження), фінансовану МОЗ України, 0121U109330 (2021-2023 р.р.), та «Дизайн малих синтетичних молекул на основі 5-бензил-2-амінотіазольного скафолду як потенційних біологічно активних агентів» (фундаментальні дослідження), 0124U001313 (2024-2026 р.р.).

Наукова новизна

Наукова новизна рецензованого дослідження не викликає сумніву. Автор одержала 96 нових функціональнозаміщених похідних фурану як потенційних біологічно-активних молекул, що безперечно є певним вкладом у фармацевтичну хімію та хімію гетероциклів. Запропоновано ефективні підходи до синтезу серії оригінальних похідних, серед яких вважаю за необхідне виділити амідні важкодоступних фуранкарбонових кислот, гібридні фуран-хіназолінові та фуран-бензімідазолні молекули.

Поряд з синтетичною складовою рецензованої роботи не менш важливими є біологічні дослідження. Так, у результаті біологічного скринінгу дисертант виділила групу перспективних похідних з високою протипухлинною, протизапальною та протигрибковою активністю, що є певним вкладом у поповнення існуючих баз даних кореляції «структура-активність» для спрямованого пошуку оригінальних сполук-лідерів гетероциклічної структури.

Автор ідентифікувала 7 сполук з високою протипухлинною, 6 з протимікробною та 5 з протизапальною активностями. Серед сполук-хітів вважаю за необхідне виділити 2,5-диметил-*N*-[5-(4-хлоробензил)-1,3-тіазол-2-іл]фуран-3-карбоксамід, який вивчався за стандартною процедурою

Національного Інституту Раку США. Для зазначеної сполуки середнє значення GI_{50} (4.22 мкМ) на 60 лініях клітин 9 основних онкологічних захворювань є нижчим у порівнянні з відомими протипухлинними лікарськими засобами – 5-фторурацилом і цисплатином, а також куркуміном. Крім того, це похідне проявляє суттєвий протизапальний ефект на карагеніновій моделі запального набряку. Певну перспективу для подальшої структурної оптимізації має *N*-[5-(3-метилбензил)-1,3-тіазол-2-іл]-1-бензофуран-2-карбоксамід, для якого виявлено високу інгібуючу активність ($GI_{50} < 10$ мкМ) щодо всіх досліджених 58 ліній пухлинних клітин людини зі значеннями MG-MID GI_{50} 2.03 мкМ.

Для синтезованих 5-[2-(трифторметил)феніл]-*N*-(арил)-2-фурамідів вперше встановлено протигрибкову активність щодо штаму грибка *S. neoformans*.

Теоретичне значення результатів дослідження

Результати, які були одержані автором за підсумками досліджень в області хімії та фармакології похідних фуранкарбонових кислот, мають теоретичне значення для сфер органічної, медичної та фармацевтичної хімії.

У роботі опрацьовано ряд цікавих і валідних методик синтезу БАР, що може бути корисним для науковців, які працюють у сфері органічного синтезу та медичної хімії. Використано сучасні та загальноприйняті *in silico*, *in vitro* та *in vivo* методи. У загальному проведено комплексні дослідження, які можна розглядати як теоретичне підґрунтя для спрямованого синтезу БАР.

Практичне значення результатів дослідження

В дисертаційній роботі наведено алгоритм створення нових біологічно активних речовин, серед яких аміді фуранкарбонових кислот, 2-азоліл-3-фуран-2-ілакрілонітрили, 3-фуран-2-іл-2-(4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-2-іл)акрілонітрили, 3-фуран-2-іл-2-(тіазол-2-іл)акрілонітрили, 3-фуран-2-іл-2-(1*H*-бензімідазол-2-іл)акрілонітрили та 3-[5-арилфуран-2-іл]-2-(4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-2-іл)акрілонітрили. Результати проведених досліджень впроваджено у науково-дослідну роботу і навчальний процес ряду профільних кафедр ВНЗ України.

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

Для одержання сполук використовувались загальноприйняті методи органічного синтезу. Для оцінки характеристик реакцій, визначення чистоти та структури синтезованих речовин було використано сучасні аналітичні методи, такі як спектроскопія ^1H ЯМР, елементний аналіз та хромато-мас-спектрометрія. Крім того, були залучені *in silico* методи, зокрема розрахунки ADME-Tox параметрів з використанням сучасних веб-сервісів pkCSM і SwissADME.

Теоретичне обґрунтування напрямку досліджень, їх обсяг та результати досліджень свідчать, що одержані наукові положення, висновки та практичні рекомендації є обґрунтованими та достовірними.

Дослідницьку базу було сформовано із 234 джерел наукової літератури, більшість з яких іноземних авторів. Це свідчить про великий обсяг і репрезентативність проведеного дослідження.

Авторка дисертаційної роботи обґрунтовує всі свої наукові твердження та висновки, ґрунтуючись на одержаних теоретичних і експериментальних даних. Усі висновки по окремих розділах та загальні висновки, сформульовані авторкою, впливають логічно з результатів досліджень. Поставлені завдання в дисертаційній роботі були успішно виконані на високому науковому рівні. Для обробки даних були використані відповідні статистичні методи. Первинна документація за обсягом та характером досліджень повністю відповідає даним, наведеним в дисертаційній роботі.

Оцінка змісту, оформлення та обсягу дисертації, зауваження щодо оформлення

Дисертаційна робота викладена на 229 сторінках тексту, складається з анотації, переліку умовних скорочень, вступу, 5 розділів, загальних висновків, списку використаних джерел та 3 додатків.

В розділі 1 «ПОХІДНІ ФУРАНКАРБОНОВИХ КИСЛОТ ЯК ПЕРСПЕКТИВНИЙ КЛАС БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН» проведено аналіз літературних даних щодо біологічної активності та перспективи для

фармацевтичної науки фуранових похідних, які вміщують амідну та нітрильну групи.

В розділі 2 «СИНТЕЗ ТА ПРОТИЗАПАЛЬНА, ПРОТИПУХЛИННА І ПРОТИМІКРОБНА АКТИВНІСТЬ АМІДІВ ТА ТІОАМІДІВ НА ОСНОВІ ФУРАНКАРБОНОВИХ КИСЛОТ» здійснено синтез комбінаторних бібліотек амідів 2,4-диметил- та 2,5-диметилфуран-3-карбоних кислот, бензофуран-2-карбонної кислоти, 5-арил-2-метилфуран-3-карбонної кислоти та 5-арил-2-фуранкарбонної кислоти. Для одержаних сполук проведено вивчення протизапальної, протигрибкової та протиракової активності. Розраховано прогностичні характеристики для раціонального дизайну нових молекул методом *in silico* докінгових досліджень.

В розділі 3 «СИНТЕЗ ТА БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ ПОХІДНИХ 3-ФУРАН-2-ІЛАКРИЛОНІТРИЛУ» здійснено синтез комбінаторної бібліотеки похідних 3-фуран-2-іл-2-(тіазол-2-іл)акрилонітрилу, 3-фуран-2-іл-2-(1Н-бензімідазол-2-іл)акрилонітрилу та 3-[5-арилфуран-2-іл]-2-(4-оксо-3,4-дигідрокіназолін-2-іл)акрилонітрилу. Ідентифіковано 2-(1Н-бензімідазол-2-іл)-3-[5-(4-хлорофеніл)фуран-2-іл]-акрилонітрил з високою протипухлинною активністю, яка вища за 5-фторурацил, та співмірна з ефектом цисплатину, куркуміну та гефітинібу.

В розділі 4 «5-БЕНЗОТІАЗОЛ-2-ІЛФУРАН-2-КАРБАЛЬДЕГІД У СИНТЕЗІ ПРОТИПУХЛИННИХ ПРЕПАРАТІВ» синтезовано похідні 3-(5-бензотіазол-2-ілфуран-2-іл)-2-ціано-N-R-акриламідів та 3-(5-бензотіазол-2-ілфуран-2-іл)-2-(4-арилтіазол-2-іл)акрилонітрилів. Показано, що похідні 3-(5-бензотіазол-2-ілфуран-2-іл)-2-(4-арилтіазол-2-іл)акрилонітрилів проявляють високу протиракову цитотоксичність *in vitro*.

В розділі 5 «ПРОГНОЗУВАННЯ ADME-ТОХ ПАРАМЕТРІВ НАЙБІЛЬШ ПЕРСПЕКТИВНИХ СПОЛУК ПРОТИПУХЛИННОЇ, ПРОТИМІКРОБНОЇ ТА ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ ДІЇ» проведено *in silico* розрахунки ADME-Тох параметрів з використанням веб-ресурсів pkCSM і SwissADME.

Дисертаційна робота написана сучасною науковою мовою, логічно викладена та добре структурована. Загальна оцінка роботи безумовно є позитивною. Проте, поряд із позитивними сторонами дисертаційної роботи, виникли деякі **зауваження та запитання**:

1. У назвах хімічних речовин не завжди дотримано міжнародної номенклатури.
2. Для деяких проміжних сполук, які були виділені при синтетичних перетвореннях, не наведені спектральні характеристики для підтвердження структури.
3. У тексті дисертаційної роботи зустрічаються граматичні та орфографічні помилки.

В рамках наукової дискусії хотілося б, щоб дисертантка відповіла на запитання:

1. За яким принципом вибирали препарати порівняння в біологічних дослідженнях протизапальної, протипухлинної, протимікробної активності?

2. З чим Ви пов'яжете суттєве зростання протипухлинної активності при заміні арильного фрагмента у положенні 5 фуранового циклу у сполуках 3.20a-e на бензтіазольний (сполуки 4.4a,b)?

Повнота викладення основних результатів дисертації в опублікованих працях.

За матеріалами дисертації опубліковано 27 наукових праць, з яких 10 статей, що індексуються наукометричною базою Scopus, 1 стаття у фаховому виданні України, 16 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 Матійчук Ю.Е. 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

Розроблені дисертанткою Матійчук Ю.Е. методи синтезу похідних фуранкарбонових кислот можуть мати практичне використання у наукових лабораторіях, які займаються створенням БАР. Методологія планування, дизайн, алгоритм та стратегія запропонованого пошуку БАР можуть бути застосовані у практичній діяльності різних наукових груп.

Висновок

Таким чином, дисертаційна робота Матійчук Юлії Едвардівни «Синтез та біологічна активність похідних фуранкарбонових кислот» є закінченою науковою роботою, яка містить нові науково обґрунтовані результати, що, в цілому, розв'язують важливе наукове завдання – синтез нових БАР – потенційних ЛЗ. 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

доцент кафедри загальної,
біонеорганічної, фізикоїдної хімії
Львівського національного медичного
університету імені Данила Галицького,
к.фарм.н, доцент



Підпис

Засвідчую

Провідний фахівець
відділу кадрів

Олександра РОМАН