

Відгук

рецензента на кваліфікаційну роботу Шишкіна Івана Олеговича «Гексафторосилікати з гетероциклічними «онієвими» катіонами як потенційні антикарієсні агенти», подану до спеціалізованої вченої ради ДФ 41.600.046 у Одеському національному медичному університеті, що утворена для розгляду та проведення разового захисту дисертації на здобуття наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 22 “Охорона здоров'я” за спеціальністю 226 “Фармація, промислова фармація”

Актуальність теми. Карієс зубів є одним із найбільш розповсюджених захворювань, а для дитячого віку ця патологія займає перше місце серед хронічних захворювань та має характер пандемії. В сучасному переліку засобів лікування і профілактики карієсу ключові позиції займають неорганічні фториди – натрію фторид, олова дифторид, натрію монофторфосфат, срібла діаміну фторид $[\text{Ag}(\text{NH}_3)_2]\text{F}$ (СДАФ). Специфіка терапевтичного ефекту фторидних препаратів полягає в його комплексному характері: фторид-іони впливають на патогенну мікрофлору порожнини рота (бактеріостатична дія, пригнічення активності ферментів гліколізу), забезпечують перетворення на поверхні емалі гідроксиapatиту $[\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2]$ у фторапатит $[\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{F}_2]$ і утворення осаду кальцію фториду CaF_2 – резервуару фторид-іонів в процесі ремінералізації емалі. Амонію гексафторосилікат (АГФС), в свою чергу, збільшує кислотостійкість зубної емалі і дентину, підвищує кристалічність зубної емалі, а також забезпечує пролонговану оклюзію тубул дентину кристалічним осадом фториду кальцію. Також відомо, що шести- і п'ятичленні гетероциклічні системи, зокрема, похідні піридину і азолів володіють широким спектром біологічної дії, в тому числі протизапальною і бактерицидною активністю – ефектами, важливими в контексті проблеми профілактики карієсу. Тому, заміна катіону амонію на фармакологічно активні гетероциклічні катіони може супроводжуватись потенціюванням антикарієсного ефекту аніону. Таким чином, розробка методів синтезу, вивчення фізико-хімічних властивостей і біологічної активності гексафторосилікатів з гетероциклічними катіонами

піридинієвого і триазолієвого типів як потенційних антикарієсних агентів є актуальною задачею сучасної фармації.

Зв'язок теми дисертації з науковими програмами, планами, темами. Дисертація є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри фармацевтичної хімії та технології ліків Одеського національного медичного університету за темами: «Пошук нових карієспротекторних агентів в ряду гексафторосилікатів з біологічно-активними «онієвими» катіонами» (2017-2021 рр., номер державної реєстрації 011U008925) і «Синтез, будова, властивості амонієвих гексафторосилікатів з карієспрофілактичною, протизапальною та антибактеріальною активністю» (2022-2026 рр., номер державної реєстрації 0121U11423022226).

Наукова новизна одержаних результатів. Наукова новизна одержаних результатів полягає в наступному. Синтезовано 14 оригінальних комплексів - гексафторосилікатів з катіонами піридинію, піримідинію і 1,2,4-триазолію, охарактеризовані їх структури, фізико-хімічні властивості і біологічна активність, виявлено ряд перспективних сполук для подальших поглиблених фармакологічних досліджень. Оригінальність та пріоритет результатів досліджень щодо способів отримання гексафторосилікатів октенідину і 2-, 3-, 4-карбоксиметилпіридинію, які володіють антикарієсною активністю, підтверджені патентами України на винахід № 116428 і № 118224.

Практичне значення одержаних результатів. Запропоновані препаративні методики синтезу і виявлена кореляція «будова – розчинність» АГФС можуть бути використані в подальших дослідженнях сполук аналогічного типу.

Кристаліграфічні характеристики шести АГФС поповнили базу Кембриджського банку структурних даних (CCDC). Результати роботи впроваджено в науково-педагогічний процес закладів вищої освіти і наукової установи України.

Повнота викладення матеріалів дослідження в опублікованих роботах, а також їх апробація. За матеріалами дисертації опубліковано 26

наукових праць, з них 11 статей в наукових фахових виданнях України та світу, у тому числі 5 – у виданнях, що входять до наукометричної бази Scopus, 2 патенти України на винахід та 13 тез доповідей на конференціях різного рівня. Публікації повною мірою відображають результати дослідження.

Аналіз кваліфікаційної роботи. Кваліфікаційна робота складається з вступу, огляду літератури, розділу «Матеріали та методи», чотирьох розділів з результатами експериментальних та теоретичних досліджень, висновків і списку використаних літературних джерел. Обсяг основного тексту становить 155 сторінок. Результати досліджень проілюстровані 40 рисунками і 37 таблицями. Бібліографія містить 152 джерел літератури, з них 47 кирилицею і 105 латиницею.

Перший розділ. Проаналізовано та систематизовано літературні дані щодо етіології та патогенезу карієсу зубів, існуючих методів колективної і індивідуальної фторопрофілактики карієсу, механізму протикарієсної дії фторидів, відомих результатах вивчення фізико-хімічних властивостей та біологічної активності АГФС як потенційних антикарієсних агентів. Автор констатує перспективність подальших досліджень АГФС з біологічно активними гетероциклічними катіонами як основи для створення нових ефективних антикарієсних препаратів.

Другий розділ. Розділ містить відомості про вихідні речовини, методики синтезу гексафторосилікатів, опис методів аналізу та дослідження синтезованих сполук, приладів, посилання на комп'ютерні програми і моделі, які були використані під час виконання фізико-хімічних і біологічних експериментів.

Третій розділ. Обговорення результатів вивчення будови синтезованих гексафторосилікатів з біологічно активними заміщеними катіонами 1,2,4-триазолію, піридинію, піримідинію ІЧ-, ЯМР ^{19}F -спектроскопії. Зокрема, з використанням методу рентгеноструктурного аналізу (РСА) об'єктивно встановлено кристалічні структури 2-, 3-, 4-карбоксиметилпіридинію, 3-гідроксиметилпіридинію моногідрату, 4-гідроксиметилпіридинію, 2-аміно-4,6-дигідроксипіримідинію гексафторосилікатів.

Четвертий розділ. У розділі наведені результати визначення розчинності АГФС у воді, метанолі, етанолі, диметилсульфоксиді (ДМСО) та ступені гідролізу цих солей в $1 \cdot 10^{-4}$ М водних розчинах. Для солей 1,2,4-триазолію розчинність у воді (РВ) була оцінена як $\leq 0,0002$ мол. %, тобто сполуки цієї групи виявляються найменш розчинними. В цілому РВ солей суттєво залежить від будови катіону і зворотно пропорційна числу сильних і середніх Н-зв'язків в структурах солей з гетероциклічними катіонами. З використанням побудованих 2D QSPR моделей автору вдалося деталізувати особливості впливу ефектів Н-зв'язків на РВ АГФС, зокрема встановлено, що замісники в складі катіонів, які утворюють міцні Н-зв'язки, негативно впливають на РВ. За даними фотоколориметрії встановлено, що ступінь гідролізу низки АГФС у $1 \cdot 10^{-4}$ М водних розчинах становить 63,8-92,0 %, тобто вивчені солі є ефективними джерелами фторид-іонів у розведених водних розчинах.

П'ятий розділ. Розділ містить результати розробки якісних методів хімічного аналізу АГФС на прикладі солей октенідинію, 2-карбоксиметилпіридинію, 3-гідроксиметилпіридинію моногідрату та 4-гідроксиметилпіридинію з використанням 1 %-вих водних та метанольних розчинів солей. Запропоновані реакції ідентифікації включали процедури розкриття піридинового циклу, ідентифікації третинного атому азоту в структури піридинієвого катіону, процеси утворення іонних асоціатів з азобарвниками тропеолінового ряду, які екстрагуються хлороформом, а також процедури ідентифікації аніону SiF_6^{2-} . Констатовано можливість використання методів хімічного аналізу для ідентифікації потенційних антикарієсних агентів – АГФС з заміщеними катіонами піридинію.

Шостий розділ. Обговорення результатів дослідження карієспрофілактичної ефективності (КПЕ) АГФС, протизапальної активності 2-, 3-, 4-карбоксиметилпіридинію гексафторосилікатів та гострої токсичності 4-карбоксиметилпіридинію гексафторосилікату. За даними експериментів на щурах в умовах моделі експериментального карієсу, вивчені АГФС мають високі значення КПЕ, які перевищують аналогічні показники натрію фториду.

Зокрема, у випадку сполук-лідерів, 4-карбоксиметилпіридинію та 2-аміно-4,6-дигідроксипіримідинію гексафторосилікатів, значення КПЕ перевищують відповідний показник NaF в 5 разів. Незважаючи на результати *PASS*-аналізу, експериментально в умовах каррагінанової моделі запалення встановлено відсутність прояву протизапальної активності для 2-, 3-, 4-карбоксиметилпіридинію гексафторосилікатів. Наведено результати визначення характеристик гострої токсичності 4-карбоксиметилпіридинію гексафторосилікату, які дозволяють віднести цей комплекс до помірно токсичних речовин (III клас небезпеки).

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації. Наукові положення і висновки дисертації щодо складу, особливостей структурної організації, фізико-хімічних властивостей та біологічної активності синтезованих АГФС є достовірними і обґрунтованими завдяки використанню сукупності результатів незалежних фізико-хімічних (структурних, спектральних, термохімічних, методу розчинності), хімічних (синтез, ідентифікація за допомогою хімічних методів аналізу), розрахункових (побудова 2D QSPR моделей, віртуальний скринінг спектру біологічної активності) і біологічних методів аналізу. Наведені в роботі висновки відповідають результатам проведених досліджень. Крім того, основні результати роботи попередньо критично обговорювалися на науково-практичних конференціях.

Зауваження і пропозиції. Загальна оцінка роботи є безперечно позитивною. Високо оцінюючи експериментальний та теоретичний рівень результатів кваліфікаційної роботи, слід, проте, відмітити деякі зауваження та поставити запитання.

1. У літературному огляді було б доцільно навести статистичні дані щодо відсотку карієсу серед всіх захворювань порожнини роту.
2. В роботі є посилання на літературні джерела, яким понад 15 років.
3. До переваг використання АГФС як карієспрофілактичних агентів автор відносить певний вклад біологічної дії катіону. Протизапальна

активність 2-, 3-, 4-карбоксиметилпіридинію гексафторосилікатів у роботі перевірялася. Чому не були проведені експерименти щодо встановлення антисептичної чи антибактеріальної активності сполук-лідерів?

4. Чи можна оцінити біодоступність вивчених АГФС?

Цілком наведені дискусійні питання мають рекомендаційний характер та жодним чином не впливають на загальну позитивну оцінку результатів виконаних досліджень.

Висновок. За результатами аналізу кваліфікаційної роботи Шишкіна Івана Олеговича «Гексафторосилікати з гетероциклічними «онієвими» катіонами як потенційні антикарієсні агенти», наукових публікацій, в яких висвітлені основні її положення, можна зробити висновок, що за обсягом проведених досліджень, актуальністю, науковою новизною, практичною значимістю, ступенем обґрунтованості наукових положень та висновків вона відповідає вимогам до оформлення дисертацій, затверджених наказом Міністерства освіти та науки № 40 від 12.01.2017 р. та 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, а її автор Шишкін Іван Олегович заслуговує на присудження ступеня доктора філософії за спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація, галузь знань 22 – Охорона здоров'я.

Рецензент:

Доцент кафедри фармацевтичної хімії

та технології ліків

кандидат, доцент фармацевтичних наук



Наталія ФІЗОР