

Відгук

опонента 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 з найбільш поширених захворювань ротової порожнини; лікування та профілактика карієсу супроводжуються значними витратами як для окремих пацієнтів, так і для суспільства цілком. Серед засобів, що використовуються в терапії карієсу (антибактеріальні та протизапальні агенти, препарати кальцію і фосфору, фторидні препарати), фториди проявили себе як найбільш ефективні і безпечні лікарські засоби. В даний час в роботах ряду дослідницьких груп як перспективні антикарієсні агенти вивчаються амонієві гексафторосилікати (АГФС), які, на відміну від дії більшості фторидів, забезпечують пролонгований ефект оклюзії дентину каналців осадам кальцію фториду. При цьому у випадку використання АГФС з біологічно активними катіонами виникає можливість посилення карієспрофілактичної дії комплексного фторидного аніону за рахунок позитивного впливу фармакологічного ефекту катіону, зокрема, антибактеріального. Тому тематика дисертації Шишкіна І.О., яка присвячена пошуку нових АГФС з заміщеними гетероциклічними катіонами піридинію, піримідинію і 1,2,4-триазолію різноманітної біологічної дії як потенційних антикарієсних агентів, є актуальною.

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 темою: «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 не викликає сумнівів. Синтезовано 14 оригінальних молекул - гексафторосилікатів з катіонами піридинію, піримідинію і 1,2,4-триазолію, охарактеризовані їх властивості та структура, з використанням методичних підходів *in silico*, *in vitro*, *in vivo* проведено дослідження, узагальнення і систематизацію результатів щодо будови, фізико-хімічних властивостей і біологічної активності нових АГФС, виявлено ряд перспективних сполук для подальших поглиблених фармакологічних досліджень. Оригінальність та пріоритет досліджень щодо способів отримання гексафторосилікатів октенідину і 2-, 3-, 4-карбоксиметилпіридинію, які мають антикарієсну активність, захищені патентами України на винахід № 116428 і № 118224.

Практичне значення одержаних результатів. Запропоновані препаративні методики синтезу і виявлені кореляції «будова – розчинність» АГФС можуть бути використані в подальших дослідженнях сполук аналогічного типу. Дані фізико-хімічних досліджень поповнюють банк даних щодо структури гексафторосилікатів.

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 дисертаційного дослідження.

Результати дослідження апробовані на 13 конференціях.

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.

У першому розділі проаналізовано та систематизовано літературні дані щодо етіології та патогенезу карієсу зубів, існуючих методів колективної і індивідуальної фторидної профілактики карієсу, механізму антикарієсної 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 містить відомості про вихідні речовини, методики синтезу гексафторосилікатів, опис методів аналізу та дослідження синтезованих сполук, експериментальної апаратури, посилання на комп'ютерні програми і моделі, які були використані під час виконання фізико-хімічних і біологічних експериментів.

Третій розділ присвячено обговоренню результатів вивчення будови синтезованих гексафторосилікатів з біологічно активними заміщеними катіонами 1,2,4-триазолію, піридинію, піримідинію. Зокрема, з використанням методу рентгеноструктурного аналізу об'єктивно встановлено кристалічні структури 2-, 3-, 4-карбоксиметилпіридинію, 3-гідроксиметилпіридинію моногідрату, 4-гідроксиметилпіридинію, 2-аміно-4,6-дигідроксипіримідинію гексафторосилікатів, в яких амонієві катіони та аніони SiF_6^{2-} об'єднані за

рахунок Н-зв'язків $\text{NH}\cdots\text{F}$, $\text{OH}\cdots\text{F}$, $\text{NH}\cdots\text{O}$ і контактів $\text{CH}\cdots\text{F}$ та $\text{CH}\cdots\text{O}$. За даними ІЧ-, ЯМР ^{19}F -спектроскопії та розрахунків ефективних зарядів на атомах, іонна будова реалізується і у випадку гексафторосилікатів 1,2,4-триазолію, причому вірогідним центром локалізації протона є один з атомів азоту піридинового типу 1,2,4-триазольного циклу. Розщеплення смуг коливань $\nu(\text{SiF})$ і $\delta(\text{SiF}_2)$ в ІЧ-спектрах солей 1,2,4-триазолію, піридинію та піримідинію на декілька компонентів може відображати зниження симетрії аніонів SiF_6^{2-} порівняно з правильною октаедричною O_h за рахунок ефектів Н-зв'язків, що знаходить підтвердження у випадках структурно вивчених солей.

У четвертому 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 гексафторосилікатів 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, що утворюють міцні Н-зв'язки, негативно впливають на РВ. Встановлена за даними фотоколориметрії ступінь гідролізу АГФС в $1\cdot 10^{-4}$ М водних розчинах становить 63,8-92,0 %, тобто вивчені солі є ефективними джерелами фторид-іонів у розведених водних розчинах.

П'ятий розділ містить результати розробки якісних методів аналізу АГФС на прикладі солей октенідинію, 2-карбоксиметилпіридинію, 3-гідроксиметилпіридинію 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 структурі піридинієвого катіону, процеси утворення іонних асоціатів з азобарвниками тропеолінами, 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 присвячено обговоренню 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-прогнозу, експериментально в умовах каррагінановій 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, метода визначення 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. Дисертаційна робота написана сучасною науковою мовою, логічно викладена та добре структурована. Висновки добре сформульовані і відповідають змісту дисертаційної роботи. Під час рецензування дисертаційної роботи порушень академічної доброчесності (фабрикації, фальсифікації) виявлено не було. Загальна оцінка роботи безумовно є позитивною. Тим не менш в процесі ознайомлення з роботою виникли окремі зауваження:.

1. В роботі є окремі друкарські помилки та термінологічні неточності. Деякі таблиці (наприклад 4.3) можна перенести в додатки.
2. На мою думку не зовсім коректною є назва розділу 5. Краще було б «Розробка методик якісного аналізу» або «Розробка методик ідентифікації...». При наведенні хімічних реакцій добре було б надати посилання на літературні джерела.
3. Для прогнозування антибактеріальної та протизапальної активності доцільно використовувати сучасні програми досліджень *in silico*, зокрема докінгові дослідження.

У порядку проведення наукової дискусії вважаю доцільним, щоб дисертант відповів на таке запитання:

1. Які методи на Вашу думку можуть бути найбільш прийнятними для кількісної оцінки та біодоступності синтезованих речовин?
2. В якій лікарській формі передбачається застосування найбільш активних речовин?

Проте, викладенні зауваження і пропозиції не мають принципового характеру, не зменшують наукової і практичної цінності отриманих автором результатів і не впливають на загальну позитивну оцінку дисертаційної роботи.

Висновок

За результатами аналізу дисертаційної 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.

Опонент:

Завідувач кафедри фармацевтичної хімії
Національного фармацевтичного університету
доктор фармацевтичних наук, професор

 Вікторія ГЕОРГІЯНЦ

Підпис В.А.Георгіянц засвідчую
Начальник відділу кадрів НФаУ



 Орина ПРИСІЧ