

ВІДГУК

офіційного опонента

доктора біологічних наук, головного наукового співробітника відділу
медичної хімії ДУ "Інститут фармакології та токсикології НАМН України"

Ядловського Олега Євгеновича на дисертаційну роботу

Прокопчук Олени Геннадіївни

**“КОМПЛЕКСНІ СПОЛУКИ Sn(IV) З САЛІЦИЛОЇЛГІДРАЗОНАМИ
БЕНЗАЛЬДЕГІДІВ ЯК ПОТЕНЦІЙНІ БІОЛОГІЧНО АКТИВНІ РЕЧОВИНИ
З ПРОТИЗАПАЛЬНОЮ, АНАЛГЕТИЧНОЮ ТА СУПУТНЬОЮ
ФАРМАКОЛОГІЧНОЮ ДІЄЮ”**

представлену для офіційного захисту на здобуття наукового ступеня
кандидата біологічних наук за спеціальністю 14.03.05 – фармакологія, яка
надійшла до спеціалізованої вченої ради Д 26.550.01 при ДУ «Інститут
фармакології та токсикології НАМН України» (м. Київ)

Актуальність теми дисертації

Актуальність теми дисертації обумовлена широкою розповсюдженістю больових синдромів та захворювань, що супроводжуються запаленням і болем, що призведе до погіршення якості життя людини та значним економічним витратам пов'язаним з лікуванням відповідних осіб. Окремо слід зазначити, що захворювання, які супроводжуються хронічним болем, негативно впливають на психо-емоційний стан людини, що знижує її якість життя, соціальну активність та може призводити до загибелі пацієнта.

На сьогоднішній день немає анальгетика та/чи протизапального засобу, який би оптимально задовольняв вимогам клініки. Опіоїдні анальгетики є високоефективними, але викликають ряд тяжких небажаних ефектів, серед яких пригнічення дихання, серцево-судинні розлади, фізична, психічна залежність та наркоманія, що суттєво обмежує їх застосування. Ненаркотичні анальгетики та нестероїдні протизапальні засоби ефективні при певних видах болю (як правило помірному та слабкому) та патологіях, що супроводжуються вираженим запальним компонентом. Ад'ювантні анальгетики, які не є анальгетиками у прямому сенсі, широко застосовуються при окремих видах болю (нейропатичний біль та ін.), та також не здатні вирішити даної проблеми. Тому пошук нових анальгетичних/протизапальних препаратів, що переважають за ефективністю та/чи безпекою сучасні аналоги є важливим та актуальним. У цьому плані цікаві похідні гідразонів, яким як відомо притаманні антидепресантна, анксиолітична, а також анальгетична і протизапальна активності.

Все вищевказане визначає наукову та практичну значимість пошуку та поглибленому вивченню анальгезуючої, протизапальної активностей нових комплексних сполук Sn(IV) з саліцилоїлгідразонами бензальдегідів, у якості потенційних анальгетичних та протизапальних засобів з анксиолітичним та антидепресантним компонентом дії.

Зв'язок роботи з науковими програмами, темами

Дисертаційна робота була виконана відповідно до плану науково-дослідницької роботи МОН України у рамках теми «Дослідження фізико-хімічних та фармакологічних властивостей нових природних та синтетичних речовин з протизапальними властивостями» (2012-2016, № держреєстрації 0112U002387), «Молекулярні механізми зв'язування нових лігандів з аналгетичною, протизапальною та нейротропною активністю з TRP, ГАМК та гліциновими рецепторами» (2017-2019, № держреєстрації 0117U001102), та на кафедрі органічних та фармацевтичних технологій Одеського національного політехнічного університету в рамках науково-дослідної теми «Біологічно-активні ароматичні, аліциклічні та гетероциклічні сполуки, які впливають на центральну та периферичну нервову систему» (№ держреєстрації 0118U004051).

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків та рекомендацій, сформульованих у дисертації, їх достовірність

Робота ґрунтується на аналізі експериментальних досліджень, які були виконані на 150 білих нелінійних статевозрілих щурах масою 230-250 г та на 686 білих нелінійних мишах, з змодельованими відповідними патологічним станами. В роботі використані адекватні поставленим задачам методи дослідження: фармакологічні, токсикологічні, математичні, а статистичні. Основні положення та висновки дисертації аргументовані та обґрунтовані представленими матеріалами. Усі дослідження проведені з дотриманням біоетичних норм та узгоджені Комісією з питань біоетичної експертизи та етики наукових досліджень. Робота виконана на метрологічно повіреній дослідницькій апаратурі та повіреним обладнанням. Усе це дає підстави вважати, що наукові положення та висновки дисертації Прокопчук О.Г. є цілком обґрунтованими та узгодженими з метою та задачами дослідження.

Наукова новизна дослідження та власних результатів

Автором було вперше проведено дослідження протизапальної дії саліцилоїлгідразонів бензальдегіду та 4-бромбензальдегіду з оловом на моделях короткого і тривалого запалення. Було виявлено, що досліджені комплексні сполуки похідних гідразону з оловом, достовірно зменшують розвиток експериментального запального процесу. Також встановлено, що комплексні сполуки саліцилоїлгідразонів бензальдегіду та 4-бромбензальдегіду з оловом проявляють достовірний антипіретичний ефект. За протизапальною та антипіретичною дією вивчені комплексні сполуки не поступаються референтному препарату ібупрофену. Встановлено, що обом комплексним сполукам – SnCl_4 з саліцилоїлгідразонами бензальдегіду та 4-бромбензальдегіду – притаманна антиноцицептивна активність. Вперше було встановлено, що досліджувані комплексні сполуки виявляють антидепресантну дію, що перевищує за ефективністю референт-препарат амітриптилін. Визначено, що антидепресантний ефект комплексів не

супроводжується збільшенням локомоторної активності. Також було встановлено, що обидві комплексні сполуки проявляють седативний ефект у тестах “темно-світла камера” та “піднесений хрестоподібний лабіринт”. Встановлено наявність протисудомних властивостей комплексних сполук SnCl_4 з саліцилоїлгідразами бензальдегіду та 4-бромбензальдегіду.

Теоретичне та практичне значення отриманих результатів

Результати експериментального дослідження фармакологічних властивостей нових 18 комплексних сполук SnCl_4 з саліцилоїлгідразами бензальдегіду та 4-бромбензальдегіду свідчать про їх перспективність для подальшого поглибленого вивчення з метою створення на їхній основі лікарського засобу широкого спектра дії. Результати роботи впроваджено в учбовий процес кафедри органічних і фармацевтичних технологій Одеського національного політехнічного університету, кафедри фармакології та фармакогнозії Одеського національного медичного університету та наукову роботу Фізико-хімічного інституту ім О.В.Богатського НАН України.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійною науковою працею здобувача. Автором самостійно було здійснено інформаційний пошук та аналіз літератури за темою дисертації. Спільно з науковим керівником були сформульовані тема, мета та завдання дисертаційної роботи, визначені методи дослідження. Дисертантом самостійно було опрацьовано моделі та методи досліджень, відповідно до яких виконані експерименти, було оброблено отримані результати, проведені аналіз та узагальнення, оформлено таблиці та рисунки. Разом із науковим керівником сформульовані висновки та підготовлені публікації. У роботах, опублікованих у співавторстві, дисертанту належить фактичний матеріал: результати власних експериментальних досліджень, участь в аналізі й узагальненні отриманих даних, підготовка статей до друку. Оформлення дисертаційної роботи й автореферату здійснено здобувачем самостійно.

Повнота викладання матеріалів дисертації в опублікованих працях

Основні результати і нові наукові положення дисертації повністю відображені у публікаціях в наукових журналах та матеріалах наукових форумів.

За матеріалами дисертації було опубліковано 16 наукових робіт, в яких повною мірою відображено її зміст, у тому числі 5 статей у наукових фахових виданнях, рекомендованих ДАК МОН України (1 – іноземною мовою) та 1 у закордонних виданнях, 10 тез доповідей у матеріалах міжнародних та вітчизняних конференцій.

Матеріали дисертаційної роботи представлені на: міжнародній науково-практичній конференції «Вітчизняна та світова медицина: вимоги сьогодення» (Дніпропетровськ, 2014); міжнародній науково-практичній

конференції «Роль та місце медицини у забезпеченні здоров'я людини у сучасному суспільстві» (Одеса, 2014); 1st International Electronic Conference on Medicinal Chemistry (Бельгія, 2015); I міжнародній науково-практичній конференції «Сучасні погляди на актуальні питання теоретичної, експериментальної та 19 практичної медицини» (Одеса, 2016); 29th European Neuropsychopharmacology Congress (Австрія, Відень, 2016); V національному з'їзді фармакологів України (Запоріжжя, 2017); міжнародній науково-практичній конференції «Роль сучасної медицини у житті людини та її місце у формуванні здорового способу життя» (Львів, 2017); 4th International Electronic Conference on Medicinal Chemistry (Бельгія, 2018); міжнародній науково-практичній конференції «Вітчизняна та світова медицина в умовах сучасності» (Дніпро, 2018); міжнародній науково-практичній конференції «Сучасні проблеми світової медицини та її роль у забезпеченні здоров'я світового співтовариства» (Одеса, 2018); міжнародній науково-практичній конференції «Сучасні наукові дослідження представників медичної науки – прогрес медицини майбутнього» (Київ, 2019).

Структура та зміст дисертації

Дисертація Прокопчук О.Г. викладено українською мовою на 172 сторінках комп'ютерного тексту. Робота складається з анотації вступу, огляду наукових джерел, опису матеріалів та методів досліджень, 3 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків, списку використаної літератури та додатків. Робота проілюстрована 32 рисунками, 15 таблицями. Список використаних джерел містить 262 найменувань, з них 40 кирилицею, 222 латиною.

Дисертаційна робота оформлена згідно вимог наказу №40 від 12 січня 2017 року «Про затвердження вимог до оформлення дисертації» і починається з анотації викладеної державною та англійською мовами.

У **вступі** дисертантом логічно і послідовно обґрунтована доцільність проведення власного дослідження, викладена мета та завдання, окреслені предмет та об'єкт дослідження. Сформульована наукова новизна та практичне значення отриманих результатів, відображений власний внесок та наведена інформація щодо апробації результатів досліджень.

В **огляді літератури** здобувач представляє дані, щодо механізмів дії та особливостей сучасних анагетичних та протизапальних засобів різних фармакологічних груп, дає оцінку їх ефективності та безпеки, а також обґрунтовує перспективність пошуку нових засобів з знеболюючою та протизапальною активністю серед похідних гідразонів. Також дисертант обґрунтовує доцільність вивчення комплексних сполук гідразонів з атомом олова, та бензальдегідових фрагментів, в структурі досліджуваних сполук. Саме такий аналіз дозволив дисертанту сформулювати мету і завдання дослідження, в подробицях розписати як, чим і де буде виконуватися дисертаційна робота.

У **розділі 2** «Матеріали та методи дослідження» здобувач представив

дизайн дослідження та описав використані ним у ході виконання роботи фармакологічні, токсикологічні, математичні методи, а також статистичний аналіз, які дозволили отримати нові наукові дані. Здобувачем наведено схему експерименту, описано методики моделювання патологій, способи оцінки болю, запалення, антидепресивної, протисудомної, м'язоворелаксуючої, анксиолітичної та інших активностей. Отримані результати представлені і підкріплені статистичним аналізом, на основі якого в роботі побудовано таблиці і рисунки-діаграми, які обґрунтовують описані в дисертаційній роботі положення і висновки.

Розділ 3 присвячений проведенню прогнозу біологічної активності 18 структур Sn (IV) із саліцилоїлгідрозонами бензальдегіду (із різними замісниками у бензойному кільці), та виділено найбільш перспективні сполуки – комплекси I та II, як анальгезуючі та протизапальні засоби. Також дисертантом наводяться дані, щодо їх гострої токсичності та вказується на низьку гостру токсичність сполук.

У **розділі 4** здобувач поглиблено вивчає протизапальну активність комплексів I та II на моделях трипсин-, гістамін-, каррагінан і формалін-індукованого запалення. Дисертантом встановлено, що на вивчених моделях досліджені сполуки переважали або не поступались за антиексудативною активністю референтному препарату ібупрофен. Автором наводяться аргументація, що протизапальна активність вивчаємих комплексів ймовірно пов'язано з впливом на перетворення арахідонової кислоти, а також на вінілоїдний, гістаміновий компонент антиексудативної дії. Дисертантом встановлено роль активних фрагментів досліджених молекул (4-бромбензальдегіду, саліцилової кислоти, 4-бромбензальдегіду) у реалізації протизапальної активності. Також виявлено антипірогенну активність досліджених сполук.

Розділ 5 висвітлює оцінку анальгезії комплексів I та II. Дисертантом показано, що антиноцицептивна активність досліджених сполук реалізується на спінальному (тест імерсія хвосту), супраспінальному (тест гаряча пластина) та перефіричному рівнях. Ймовірно у знеболюючій дії досліджених комплексних сполук наявний TRPV1 та TRPA1, а також ЦОГ – компонент. Автором показано, що на вивчених моделях досліджені сполуки переважали або не поступались за антиноцицептивною активністю референтному препарату ібупрофен. Дисертантом встановлено роль активних фрагментів досліджених молекул (4-бромбензальдегіду, саліцилової кислоти, 4-бромбензальдегіду) у реалізації антиноцицептивної активності.

У **розділі «Узагальнення та обговорення результатів дослідження»** наводяться результати власних і відомих досліджень, проводиться аналіз отриманих результатів, проводиться їх порівняння з аналогічними дослідженнями. Отримані здобувачем власні результати кваліфіковано описано та порівняно з іншими даними відомих авторів.

Висновки, зроблені у дисертаційній роботі, в цілому відповідають поставленим завданням і віддзеркалюють отримані результати досліджень, є конкретними і науково обґрунтованими.

Ознайомлення з матеріалами дисертації створює враження цілісності виконаної роботи. Причому, дисертант виявив здатність до глибокого осмислення отриманих результатів та їх ґрунтового синтезу та аналізу.

Чіткий стиль викладення результатів власних досліджень дозволив здобувачу систематизувати отриманий матеріал та зробити висновки, які повністю відповідають поставленій меті та задачам дослідження.

Недоліки дисертації щодо її змісту і оформлення

Дисертаційна робота та автореферат написані згідно існуючим вимогам ДАК. Значних недоліків в роботі не виявлено. Але все ж таки існують деякі зауваження, що суттєво не впливають на науково-практичну цінність роботи, яка в цілому заслуговує позитивної оцінки: не досить вдалі вислови, поодинокі граматичні помилки, русизми. В розділах з експериментальних даних іноді занадто детально описуються експериментальні методики, зустрічаються поодинокі фрагменти, які потребують цитування. У розділі 3 бажано б було привести назви синтезованих комплексів тетраклоро-(N-4-R-бензиліденасаліцилоїл-гідразинато- R) станнуму (IV), а не тільки структури. У розділі 4 не досить вдало демонструється антиексудативний ефект (не до ступеню зниження набряку, а по зміні динаміки росту западення), що дещо ускладнює сприйняття демонстраційного матеріалу. Деякі підрозділи розділу 6 дещо рихло пов'язані з попереднім матеріалом.

У порядку дискусії під час офіційного захисту вважаю за доцільне дисертанту відповісти на наступні запитання

1. Який досліджених Комплексів краще - Комплекс I чи II та для лікування яких патологій потенційно від може застосовуватись?
2. Дисертантом показано що для сполук характерний антипідетичний ефект та ванілоїдний компонент анагетичної дії? Однак для сполук, що впливають на TRPV1 характерна пірогенна дія. Поясніть отримані дані.
3. Чи є наявність атому олова у досліджених комплексах та атому бром у Комплексі II обмеженням для його застосування, враховуючи їх токсичність при тривалому застосуванні.

Висновок

Дисертаційна робота Прокопчук Олени Геннадіївни "Комплексні сполуки Sn(IV) з саліцилоїлгідразонами бензальдегідів як потенційні біологічно активні речовини з протизапальною, анагетичною та супутньою фармакологічною дією", яка виконана на кафедрі органічних та фармацевтичних технологій Одеського національного політехнічного університету, є завершеною науково-дослідною працею. Дисертація

оформлена належним чином, містить нові, раніше незахищені науково обґрунтовані положення з фармакології.

За актуальністю, сучасним методичним рівнем виконання дисертаційної роботи, новизною і практичним значенням отриманих результатів, обґрунтованістю наукових положень і висновків, їх достовірністю та повнотою викладу в опублікованих працях, а також відсутністю ознак академічної недоброчесності, дисертаційна робота, яка розглядається, відповідає вимогам п.11 Порядку присудження наукових ступенів, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 р. за №567 (зі змінами), а її автор — Прокопчук Олена Геннадіївна заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата біологічних наук за спеціальністю 14.03.05 – фармакологія.

Офіційний опонент:

доктор біологічних наук, головний науковий співробітник відділу медичної хімії ДУ "Інститут фармакології та токсикології НАМН України"



О.Є. Ядловський

ДЕРЖАВНА УСТАНОВА ІНСТИТУТ ФАРМАКОЛОГІЇ ТА ТОКСИКОЛОГІЇ НАМН УКРАЇНИ	
Підпис	<i>Ядловського О.Є.</i>
Засвідчую	
Учений секретар	<i>Кавиць І. Ю.</i>
" <i>22</i> " <i>квітня</i>	<i>2024</i> р.