

ВІДГУК

офіційного опонента – доктора хімічних наук, старшого наукового співробітника, завідувача лабораторії конденсованих гетероциклічних систем Інституту органічної хімії НАН України

БОГЗИ Сергія Леонідовича на дисертацію Козир Анни Михайлівни

«БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ S-ЗАМІЩЕНИХ 7-ХЛОРОХІНОЛІН-4-ТІОЛА»,

подану до захисту у спеціалізовану вчену раду в Запорізькому національному університеті на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 091 – біологія та біохімія

Актуальність обраної теми дисертаційної роботи

Дисертаційна робота Козир Анни Михайлівни присвячена пошуку нових біологічно активних сполук серед S-заміщених 7-хлорохіноліл-4-тіолів. Похідні гетероциклічної системи хіноліну з часу їх відкриття і до сьогоднішнього дня привертають до себе увагу багатьох дослідників, що обумовлено високою біологічною активністю природних та синтетичних похідних цього гетероциклу. Різноманітні представники цього класу використовуються як лікарські та ветеринарні препарати, пестициди, барвники та аналітичні реагенти.

Хінолінова структура є практично важливою гетероциклічною системою. Вона є складовою алкалоїдів, структурним компонентом фармацевтичних препаратів. Серед гетероциклічних сполук хінолін є привабливим каркасом, який виступає важливим мотивом для розробки нових лікарських засобів. Хінолін та його похідні, що мають різноманітну біологічну активність і є важливим класом сполук для розробки нових ліків. Тому багато наукових груп вивчали ці сполуки як цільову структуру та оцінили їх біологічну активність. Відома інформація про біологічну активність похідних хіноліну, таку як антибактеріальна, протигрибкова, протимікобактеріальна, противірусна, протипротозойна, протималарійна, протипухлинна, серцево-судинна, вплив на ЦНС, антиоксидантна, протисудомна, знеболювальна, протизапальна, антигельмінтна та ін. Перспективність досліджень похідних хіноліну наочно демонструє той факт, що у пошуковику Scholar Google наразі налічується більше 700 тисяч посилань, що стосується його хімії та біології. Відтак актуальність та наукове обґрунтування теми дисертації Козир Анни Михайлівни «БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ S-ЗАМІЩЕНИХ 7-ХЛОРОХІНОЛІН-4-ТІОЛА» не викликає жодних сумнівів.

Мета та завдання дослідження

Метою дисертаційної роботи є пошук нових ефективних малотоксичних біологічно активних сполук у ряду S-заміщених 7-хлорохіноліл-4-тіолу, дослідження їх фізико-хімічних і біологічних

властивостей, встановлення залежності «структура - біологічна дія» та «структура - активність», вивчення впливу замісника у 4-му положенні хіноліну на прояв біологічної активності та токсичності.

Завдання для досягнення поставленої мети:

- Створення комбінаторної бібліотеки сполук;
- Віртуальний скринінг біологічної активності S-заміщених 7-хлорохінолін-4-тіола з використанням програм PASS, TEST, GUSAR;
- Експериментальне дослідження біологічної активності S-заміщених 7-хлорохінолін-4-тіола;
- Встановлення залежності біологічної дії від хімічної структури сполук;
- Визначення сполук-лідерів.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертаційна робота виконувалась у межах тематичних планів Запорізького національного університету - «Раціональний дизайн S, N-модифікованих амінотіолів як потенційних протирадіаційних засобів» № 0119U000226. Конкурс проєктів наукових робіт та науково-технічних (експериментальних) розробок молодих учених (МОН України, 2018).

Загальні дані про структуру дисертаційної роботи та аналіз її змісту

Дисертаційна робота викладена на 151 сторінці та складається зі вступу, 3 розділів, висновків, переліку використаних джерел (199 найменувань) і додатків. Робота ілюстрована 13 таблицями, 37 рисунками та 4 формулами. Літературний огляд, що складається з трьох підрозділів, присвячений біологічній активності 4-тіопохідних хіноліну та 7-хлорозаміщених хінолінів. Другий розділ містить матеріали та методів дослідження, які були використані при виконанні роботи. Третій розділ присвячено власним результатам авторки з дослідження біологічної активності похідних [(7-хлорохінолін-4-іл)тіо]карбонових кислот.

Головні результати здобувача, що викладені у цих розділах:

- Проведено хеометричні дослідження та побудовано SAR та QSAR-моделі токсичності для S-заміщених 7-хлорохінолін-4-тіола як потенційних біологічно активних сполук. Відібрано найбільш перспективний набір сполук для подальших біологічних випробувань.
- Комп'ютерними та експериментальними дослідженнями *in vitro* та *in vivo* доведено, що похідні ((7-хлорохінолін-4-іл)тіо)карбонових кислот в цілому є малотоксичними речовинами, але при високих концентраціях (100-500 мкг/мл) проявляють фітотоксичну дію.

- Знайдено гіпоглікемічну активність серед 4-S-похідних хіноліну. Найбільш перспективним серед досліджених речовин в умовах експерименту є натрієва сіль 3-((7-хлорохінолін-4-іл)тіо)пропіонату, що знижує на 18 % базовий рівень глюкози.
- Встановлено, що похідні 7-хлорохінолін-4-тіолу на моделі аутоокиснення адреналіну виявляють помірну антирадикальну активність, що поступається референс-антиоксиданту ацетилцистеїну.
- Досліджено захисну дію похідних ((7-хлорохінолін-4-іл)тіо)карбонових кислот на показники фертильності сперми чоловіків в умовах H₂O₂-індукованого оксидативного стресу. Встановлено, що 2-((7-хлорохінолін-4-іл)тіо)сукцинатна кислота має високі захисні властивості.
- Проведено експериментальне дослідження *in vitro* фагоцитарної дії та оцінено вплив похідних ((7-хлорохінолін-4-іл)тіо)карбонових кислот на поглинальну функцію нейтрофілів периферичної крові, здатних до фагоцитозу. У дослідженні показано, що більшість похідних хіноліну не впливають на фагоцитарну активність нейтрофілів.
- Знайдено сполуки-лідери - 2-[(7-хлоро-4-хінолін)сульфаніл]ацетатна кислота з вираженою рістстимулюючою активністю та 2-((7-хлорохінолін-4-іл)тіо)сукцинатна кислота з вираженою цитопротекторною дією щодо захисту сперматозоїдів.
- Викладене вище свідчить про достатній рівень обґрунтованості висновків та рекомендацій дисертаційного дослідження. Висновки відповідають поставленим завданням та відображаються в оприлюдненій анотації дисертації. Поставлені задачі дисертаційного дослідження у цілому розкриті в повному обсязі.

Достовірність, наукова новизна та практичне значення одержаних результатів

Достовірність отриманих результатів не викликає жодних сумнівів. Отримані результати підтверджені сучасними методами. Методи біологічних досліджень використані з отриманням достовірних результатів. Наукові положення і висновки, сформульовані в дисертації, відповідають одержаним результатам та були опубліковані в рейтингових виданнях.

Наукова новизна дисертаційної роботи також не викликає сумнівів, оскільки дисертанткою вперше було розроблено комбінаторну бібліотеку похідних 7-хлорохінолін-4-тіола та проведено комплексну оцінку їх біологічного потенціалу. Проаналізовано протиракову, антибактеріальну, рістстимулюючу, антирадикальну гіпоглікемічну, фагоцитарну активності розрахунковими і експериментальними методами. Визначено токсичність досліджуваних сполук. Визначені сполуки-лідери.

Практичне значення Досліджені сполуки є основою для отримання сполук з потенційною біологічною активністю. Отримані результати біологічних досліджень дозволили рекомендувати

сполуки в освітній процес кафедри природничих наук і методик їх викладання факультету математики, природничих наук та технологій Центральноукраїнського державного університету імені Володимира Винниченка, в роботу Інституту сільського господарства Степу НААН України м. Кропивницький та роботу лабораторії діагностичного центру ТОВ «ДЦ «МЕДЛАЙФ-БІО» м. Запоріжжя.

Повнота викладу основних результатів дисертації в опублікованих працях

За темою дисертаційної роботи опубліковано:

- 1 стаття, що входить до міжнародної наукометричної бази SCOPUS (Q3);
- 5 статей в українських фахових виданнях;
- 15 тез доповідей у матеріалах всеукраїнських та міжнародних наукових конференцій.

Дискусійні положення та зауваження щодо змісту дисертації

Загалом високо оцінюючи дисертаційну роботу Козир Анни Михайлівни, варто зазначити окремі побажання та дискусійні питання:

- У тексті дисертації не використовуються назви сполук за міжнародною номенклатурою. Справжньою назвою хінолілтіольного фрагменту є 2(4)-хінолілсульфаніл];
- У розділах 2 і 3 варто наводити в тексті структури сполук з високими показниками активності, тим більше, що структури розміщені в різних таблицях, і не завжди нумерація співпадає;
- Розділ 3.2.3. В табл. 3.10 сполуки з шифром 1 і 2 мають рекордно високі показники рістрегулюючої активності, але їх структури не наведені;
- В дисертаційній роботі відсутні дані, що при використанні дослідних тварин і зразків рідин людини були дотримані принципи біоетики (наприклад: Закон України «Про захист тварин від жорстокого поводження», Картахенський протокол з біобезпеки та ін.).
- За яким принципом комплектувалася достатньо велика вибірка похідних ((7-хлорохінолін-4-іл)тіо)карбонових кислот, що їх об'єднує?
- Чому саме ацетилцистеїн було обрано препаратом порівняння при вивченні захисної дії похідних ((7-хлорохінолін-4-іл)тіо)карбонових кислот щодо сперматозоїдів чоловіків в умовах H₂O₂-індукованого окисного стресу?

Вказані зауваження, тим не менш, є суто технічними або носять характер побажань. Вони не зачіпають суті роботи, її принципових положень та висновків і не впливають на її високу оцінку та цінність.

Загальний висновок та оцінка дисертації

Загалом дисертаційна робота Козир Анни Михайлівни на тему «Біологічна активність S-заміщених 7-хлорохінолін-4-тіола» являє собою самостійне, цілісне та завершене дослідження, яке виконане на високому сучасному рівні. Поставлені задачі дисертаційного дослідження успішно реалізовані. Анотація повною мірою відповідає змісту дисертації і не містить інформації, яка була б відсутньою в роботі. Зроблені автором висновки є обґрунтованими.

Вважаю, що дисертаційна робота Козир Анни Михайлівни на тему «Біологічна активність S-заміщених 7-хлорохінолін-4-тіола», повністю відповідає вимогам, передбаченим «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 року № 44 (зі змінами), та вимогам щодо оформлення дисертацій, визначеними наказом Міністерства освіти і науки України від 12 січня 2017 року № 40, а її авторка Козир Анна Михайлівна заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 091 – Біологія та біохімія (галузь знань 09 - Біологія).

Офіційний опонент:

завідувач лабораторії конденсованих гетероциклічних систем

Інституту органічної хімії НАН України,

старший науковий співробітник,

доктор хімічних наук

Сергій БОГЗА

