

РЕЦЕНЗІЯ

офіційного рецензента, кандидата біологічних наук, доцента, завідувача навчально-науково-дослідної лабораторії клітинної та організменної біотехнології науково-дослідної частини Запорізького національного

університету Амінова Руслана Флузовича

на дисертаційну роботу Козир Анни Михайлівни, на тему:

«Біологічна активність S-заміщених 7-хлорохінолін-4-тіола»

подану на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю

091 «Біологія та біохімія»

Актуальність теми дослідження. Дисертаційна робота Козир Анни Михайлівни присвячена пошуку нових селективних біорегуляторів серед S-заміщених 7-хлорохінолін-4-тіола і вивченню їхньої біологічної активності.

Препарати на основі хіноліну ефективно знищують грамнегативну флору, а також чинять антипротозойну дію на лямблії, дизентерійну амебу та трихомонади. 7-хлорохінолін-4-тіол та його S-заміщені мають достатньо широкий спектр фармакологічної активності й володіють антималярійною, бактерицидною, антиоксидантною та іншими видами біологічної дії. У цьому ряді відомі сполуки з протираковими та імуномодуючими властивостями.

Тому S-заміщені 7-хлорохінолін-4-тіола являються перспективними сполуками, які можуть слугувати пестицидами, потенційними регуляторами росту рослин, лікарськими та ветеринарними препаратами, барвниками, аналітичними реагентами тощо.

Таким чином, дослідження нових селективних біорегуляторів серед S-заміщених 7-хлорохінолін-4-тіола і вивченню їхньої біологічної активності на сьогодні є актуальним питанням.

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

Дисертаційна робота виконувалась у межах тематичних планів Запорізького національного університету - «Рациональний дизайн S, N-модифікованих амінотіолів як потенційних протирадіаційних засобів» (№

0119U000226, керівник к.б.н., доцент Корнет М.М). Конкурс проєктів наукових робіт та науково-технічних (експериментальних) розробок молодих учених (МОН України, 2018). Термін реалізації 01.01.2019-31.12.2021 р.

Оцінка структури, змісту та форми дисертації.

Дисертаційна робота містить такі розділи: «Вступ», «Огляд літератури», «Матеріали та методи дослідження», «Результати досліджень та їх обговорення», «Узагальнення результатів дослідження», «Висновки», «Список використаних джерел» та «Додатки». Дисертація викладена на 150 сторінках друкованого тексту, ілюстрована 13 таблицями, 37 рисунками та 4 формулами.

У *першому розділі* дисертантом була надана характеристика біологічно активним речовинам на основі S-заміщених хінолін-4-тіола.

У *другому розділі* дисертантом наведена характеристика об'єктів дослідження. Визначені розчинники, реагенти та обладнання. Наведені найсучасніші методи дослідження, зокрема хеометричні (PASS-прогноз, QSAR-аналіз, молекулярний докінг), біологічні та біохімічні методи (дослідження протимікробної дії, гострої токсичності, гіпоглікемічної, антиоксидантної та антирадикальної активності (*in vitro*), протипухлинної активності).

У *третьому розділі* було визначено прогноз біологічної активності S-заміщених 7-хлорохінолін-4-тіола та визначення перспективності сполук і напрямів їх дослідження; їх цитотоксичну активність та гостру токсичність; вплив на сперматозоїди та фагоцитарну активність; антиоксидантну та гіпоглікемічну активність.

Достовірність досліджень підтверджується статистичними методами і не викликає сумнівів. Висновки, зроблені дисертантом, впливають із результатів виконаних досліджень і повністю відповідають їх змісту та поставленій меті.

Обґрунтованість наукових положень, висновків, рекомендацій наданих в дисертації, їх достовірність.

Мета і завдання дисертаційної роботи Козир А.М. сформульовані логічно і зрозуміло. Для досягнення поставленої мети і завдань у дисертаційній роботі були використані методи дослідження у відповідності до загальноприйнятих методик. Практична складова дослідження була спрямована на дослідження нових селективних біорегуляторів серед S-заміщених 7-хлорохінолін-4-тіола і вивченню їхньої біологічної активності.

Результати проведених досліджень сформульовані дисертанткою у висновках, у яких у повній мірі відображається суть дисертаційної роботи, її основні положення та досягнення.

Важливою складовою у дослідженні є також застосування загальновживаних методів статистичної обробки даних. Вважаю, що отримані дисертанткою результати, наукові положення та висновки є значущими і науково обґрунтованими.

Наукова новизна отриманих результатів. Дисертанткою уперше розроблено комбінаторну бібліотеку та проведено комплексну оцінку біологічного потенціалу 7-хлорохінолін-4-тіола та його похідних. Виявлено малотоксичність похідних ((7-хлорохінолін-4-іл)тіо) карбонових кислот.

Проаналізовано протиракову активність S-заміщених 7-хлорохінолін-4-тіола з використанням рецептор-орієнтованого віртуального скринінгу в АТФ зв'язувальних сайтах протеїнкіназ CK_2 для колекції зі 140 сполук. Виділено 28 найбільш перспективних сполук із найменшою вільною енергією зв'язування для протеїнкінази CK_2 за даними скоринг-функції та наявністю характерних для кіназних інгібіторів водневих зв'язків.

Встановлено, що більшість досліджених похідних ((7-хлорохінолін-4-іл)тіо) карбонових кислот при високих концентраціях (100-500 мкг/мл) пригнічують ріст паростків *Cucumis sativus* L. та виявляють значну фітотоксичну дію. Але при концентраціях 1-20 мкг/мл сполуки 2-((хінолін-4-іл)тіо)ацетатна, 2-((7-хлорохінолін-4-іл)тіо) ацетатна кислоти проявляють значний рістрегуляторний вплив порівняно з контролем.

Похідні ((7-хлорохінолін-4-іл)тіо) карбонових кислот виявляють помірну антирадикальну активність. Установлено, що 2-((7-хлорохінолін-4-іл)тіо)сукцинатна кислота має високу захисну дію щодо сперматозоїдів чоловіків умовах H_2O_2 -індукованого оксидативного стресу. Виявлено, що похідні ((7-хлорохінолін-4-іл)тіо) карбонових кислот – не впливають на поглинальну функцію нейтрофілів периферичної крові.

Визначено значний рівень гіпоглікемічної активності при внутрішньошлунковому введенні похідних 3-((7-хлорохінолін-4-іл)тіо)пропіонової кислоти. Так натрій 3-((7-хлорохінолін-4-іл)тіо)пропіонат знижував рівень глюкози на 18,0 %, а введення 3-((7-хлорохінолін-4-іл)тіо)пропіонової кислоти призвело до зростання показника на 19,6 % відносно базового рівня глюкози.

Практичне значення одержаних результатів.

Результати наукових досліджень впроваджено в Центральнуукраїнський державний університет імені Володимира Винниченка, в роботу Інституту сільського господарства Степу НААН України м. Кропивницький та роботу лабораторії діагностичного центру ТОВ «ДЦ «МЕДЛАЙФ-БІО» м. Запоріжжя. Отримані результати можуть бути корисними для багатьох сфер діяльності: сільського господарства, ветеринарії та медицини.

Повнота викладення наукових положень, основних результатів, висновків і пропозицій дисертації в опублікованих працях здобувача.

Положення дисертаційної роботи висвітлено у 21 наукових публікаціях, з них 1 стаття у журналі, що включений до наукометричної бази даних Scopus, 5 статей у науково фахових виданнях, що підтверджує наукову вагомість одержаних результатів дослідження. Результати дисертаційної роботи також були представлені і обговорені на 14 міжнародних і всеукраїнських конференціях. Опубліковані праці відповідають вимогам «Порядку присудження ступеня доктора філософії»,

затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 року.

Відповідність теми дисертації профілю спеціальності.

Дисертація Козир А.М. повністю відповідає стандарту спеціальності 091 «Біологія та біохімія».

Відсутність порушення академічної доброчесності.

Рукопис дисертації було перевірено на наявність можливих порушень правил академічної доброчесності системою сервісу Strikeplagiarism.com. Внаслідок перевірки матеріалів дисертації Козир А.М. підстав для сумніву у науковій доброчесності здобувача не виявлено. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають відповідні посилання на відповідне джерело.

Дискусійні положення та зауваження до дисертаційної роботи.

Позитивно оцінюючи отримані результати дисертаційної роботи Козир А.М., водночас слід зазначити, що вона містить окремі зауваження та питання:

1. Зустрічаються поодинокі стилістичні та граматичні помилки.
2. На мою думку потрібно додати слово сполука в дужках з номером, тому що незрозуміло, що значить цифра в дужках. Також, подані графіки складні у розшифровці.
3. Чому гостру токсичність визначали за методом В. Б. Прозоровським?
4. Чому обрали дослідження фагоцитарної активності з використанням саме дріжджів?
5. На сторінці 107 після фагоцитарної активності зразу надається узагальнюючий текст, без будь-якого виділення або уточнення до всіх результатів. На мою думку потрібно було виділити або зробити узагальнюючий розділ та надати детальне обговорення отриманих результатів.

6. У результатах не вистачає розширеного опису впливу досліджених сполук. Наприклад, про що може свідчити незмінна фагоцитарна активність під дією досліджуваних речовин?

Слід зазначити, що вказані зауваження не знижують високої оцінки дисертаційної роботи Козир А.М. «Біологічна активність S-заміщених 7-хлорохінолін-4-тіола».

Загальний висновок про відповідність роботи встановленим вимогам.

Дисертаційна робота Козир А.М. на тему «Біологічна активність S-заміщених 7-хлорохінолін-4-тіола» характеризується високим теоретико-методологічним рівнем.

Висновки до розділів й загальні висновки повністю розкривають зміст поставлених завдань досліджень. Дисертаційна робота є завершеним, самостійним, комплексним науковим дослідженням актуальної та практично значимої наукової проблеми.

У публікаціях здобувачки наявні відображення основних положень дисертації. За змістом робота відповідає спеціальності 091 «Біологія та біохімія», за якістю та змістовністю теоретичних і методичних положень вона відповідає рівню дисертації на здобуття наукового ступеня доктора філософії.

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)

Рецензент:

кандидат біологічних наук, доцент

завідувач навчально-науково-дослідною

лабораторією клітинної та організменної біотехнології

науково-дослідної частини,

Запорізького національного університету



Р. Ф. Амінов

Підпис *Амінова*
засвідчую *Р. Ф.*

НАЧАЛЬНИК
ВІДДІЛУ КАДРІВ

