

ВІДГУК

офіційного опонента, кандидата біологічних наук,
доцента кафедри фізичної культури та спорту Національного університету
кораблебудування імені адмірала Макарова ЦВЯХ Ольги Олександрівни
на дисертаційну роботу **КОЗИР Анни Михайлівни**
«Біологічна активність S-заміщених 7-хлорохінолін-4-тіола»
представлену на здобуття наукового ступеня доктора філософії
з галузі знань 09 – Біологія, спеціальності **091 – Біологія та біохімія**

1. Актуальність теми дисертаційної роботи

Впродовж еволюції живого світу мікроорганізми та віруси швидше пристосовувались та виробляли стійкість до тих речовин, які застосовувала людина у боротьбі з ними, тому завжди необхідним буде пошук засобів антимікробної та антивірусної дії. Актуальним для людства є також пошук препаратів проти хвороб: зокрема раку, діабету, інших хвороб. Важливим також є дослідження біологічно активних речовин, які здатні попередити або зменшити пошкодження викликані дією вільних радикалів та нівелювати наслідки оксидативного стресу. Тому роботи по дослідженню біологічно активних властивостей нових сполук будуть завжди актуальними. Дисертанткою розроблено комбінаторну бібліотеку та проведено хемометричні дослідження похідних 7-хлорохінолін-4-тіола. Відібрано найбільш перспективні масиви речовин (30 сполук) для подальшого пошуку та біологічних випробувань. Побудовано SAR та QSAR-моделі токсичності серед S-заміщених 7- хлорохінолін-4-тіола (гострої токсичності, протиракової та антимікробної активності та ін.), результати яких корелюються з експериментальними дослідженнями. З'ясовано вплив замісників у хіноліновому циклі S-заміщених 7-хлорохінолін-4-тіола на прояв біологічного ефекту та токсичності. Досліджені сполуки протестовано на токсичність.

Розглянуто 4-тіо-7-хлорохіноліни як біорегулятори, що виявляють гіпоглікемічний ефект.

Використання машинного навчання, елементів штучного інтелекту в комплексі з людською науковою думкою роблять процес відбору сполук з необхідними біологічно активними властивостями швидшим та точнішим, впливаючи, таким чином, на розвиток таких галузей як фармакологія, медична біохімія, токсикологія та, навіть, сільське господарство.

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

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.

Результати досліджень впроваджено 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.

3. Наукова новизна одержаних результатів.

Уперше розроблено комбінаторну бібліотеку та проведено комплексну оцінку біологічного потенціалу 7-хлорохінолін-4-тіола та його похідних. Комп'ютерне прогнозування дало змогу відібрати найбільш перспективні масиви сполук для подальшого пошуку та біологічних випробувань. Отримано нові данні про токсичність, антимікробну, протиракову, гіпоглікемічну, антиоксидантну та рістрегуляторну активність **S-заміщених 7-хлорохінолін-4-тіола.**

4. Наукове та практичне значення

Отримано нові фундаментальні знання про біологічну активність S-заміщених 7-хлорохінолін-4-тіола. Результати дисертаційного дослідження Козир Анни Михайлівни мають вагоме теоретичне та практичне значення і можуть бути використані як здобувачами вищої освіти за спеціальностями біологія та медицина, фармакологія так і широким колом науковців та фахівців-практиків, які працюють за напрямками, фармакологія, біохімія, сільське господарство. Важливим є відбір за результатами дослідження низки біологічно активних похідних S-заміщених 7-хлорохінолін-4-тіола, на які раніше не звертали увагу вчені, медики, фармацевти. Здійснено комплексну комп'ютерну оцінку потенціалу 140 сполук та досліджено їхню протиракову активність, антирадикальну активність, фагоцитарну активність, гіпоглікемічну активність, рістстимулюючу дію, антимікробну активність та токсичність. Отримані автором дані є підґрунтям для розробки нових препаратів чи засобів на основі заміщених 7-хлорохінолін-4-тіола з різними біологічними властивостями.

5. Повнота викладення матеріалу дисертації у наукових публікаціях

Результати дослідження висвітлено в наукових працях, з яких: 6 статей у фахових українських та зарубіжних виданнях та 15 тез доповідей збірниках Всеукраїнських та Міжнародних конференцій.

6. Ступінь обґрунтованості наукових положень.

Наукові положення, висновки, сформульовані в дисертації, ґрунтуються на значній кількості фактичного матеріалу. Для вирішення поставлених завдань застосовувалися адекватні та сучасні методи досліджень, а саме комп'ютерне прогнозування з використанням програми PASS, використання моделей GUSAR, QSAR, для вивчення протипухлинної активності тестування з використанням кіназного домену CK2, для дослідження антимікробної активності використали диско-дифузійний метод, для дослідження

цитотоксичності використали метод корневих проб, для вивчення антирадикальної активності використали метод вимірювання зміни швидкості аутоокиснення адреналіну, рівень глюкози при вивченні гіпоглікемічної активності визначали електрохімічним методом з використанням флавін аденін глюкозодегідрогенази. Достовірність виявлених закономірностей підтверджена статистичною обробкою, це говорить про адекватність сформульованих висновків.

Усі етапи дослідження виконано з дотриманням біоетичних норм та вимог, що засвідчує протокол комісії з біоетики біологічного факультету «Запорізького національного університету» від 29 жовтня 2024 року №4.

7. Структура та зміст дисертації, її завершеність та відповідність вимогам.

Дисертаційна робота Козир Анни Михайлівни викладена українською мовою на 131 сторінці і складається з трьох розділів: огляду літератури - «Біологічно активні речовини на основі S-заміщених 7-хлорохінолін-4-тіола», «Матеріалів та методів дослідження», «Результатів та обговорення»; висновків; списку використаних джерел (199 найменувань українських та зарубіжних авторів). Таблиці містять весь необхідний матеріал, ілюстрації відповідають змісту роботи. Анотація подана українською та англійською мовами, оформлена згідно існуючим вимогам, містить стислу інформацію про основні результати дисертаційної роботи.

На основі проведених досліджень сформульовано 9 висновків, які відображають результати роботи. Висновки відповідають поставленим меті й завданням.

8. Дискусійні положення та зауваження до дисертації

Суттєвих недоліків у дисертації не виявлено. Робота оформлена згідно з наявних вимог щодо структури, змісту тощо. Мета наукової роботи досягнута. Є окремі зауваження щодо пунктуації та відсутності побілів (стор.41). Також

були виявлені описки (стор.46). та технічні помилки (відсутність номеру зразка в одній з граф таблиці 3.9., стор.87).

Було б доречно надати узагальнюючу схему або рекомендації щодо тих сполук які найбільш проявили свої біологічні властивості та подальші перспективи роботи з ними. Ці дрібні зауваження жодним чином не впливають на якість дисертаційної роботи і обґрунтованість висновків.

Під час офіційного захисту варто обговорити такі питання:

1. В таблиці 3.13 в другому стовпчику наведені дози в мг/кг для окремих тіопохідних хіноліну. Поясніть чому при дослідженні гіпоглікемічного ефекту дози сполук (мг/кг) різні? На що ви опиралися при виборі доз?
2. Чи можемо ми використовувати 2-((7-хлорхінолін-4-іл)тіо)сукцинатну кислоту і як цитопротектор, і як антиоксидант? Який механізм її дії як антиоксиданта? Яким чином 2-((7-хлорхінолін-4-іл)тіо)сукцинатна кислота призводить до запобігання наслідків розвитку оксидативного стресу?

9. Загальний висновок.

Дисертаційна робота Козир Анни Михайлівни на тему «Біологічна активність S-заміщених 7-хлорохінолін-4-тіола» представлена на здобуття наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 09 – Біологія, спеціальності 091 – Біологія та біохімія за своєю актуальністю, науково-теоретичним рівнем, новизною постановки та розв'язанням проблеми, практичним значенням для біології, медицини та сільського господарства, є самостійною закінченою науковою роботою. Автор застосував адекватні та достатні для вирішення поставлених у роботі завдань методи наукового дослідження. Одержані дані опрацьовано відповідними статистичними методами для репрезентації науково обґрунтованих та достовірних висновків. За актуальністю, рівнем методологічного підходу, ступенем обґрунтованості та вірогідності положень та висновків, науковою новизною і практичним значенням 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:

доцент кафедри фізичної культури та спорту

Національного університету кораблебудування

імені адмірала Макарова, кандидат біологічних наук

 Ольга ЦВЯХ

