

РЕЦЕНЗІЯ

офіційного рецензента в.о. завідувача кафедри хімії
Запорізького національного університету,
к.б.н., доцента кафедри хімії Генчевої Вікторії Іванівни
на дисертаційну роботу Романенко Яніни Ігорівни
«Біологічно активні похідні на основі 2(4)-заміщених хіноліну»,
представленої на здобуття ступеня доктора філософії
з галузі знань 09 – Біологія
за спеціальністю 091 – Біологія та біохімія

Актуальність обраної теми.

На теперешній час, пошук селективних біорегуляторів, дослідження їх будови, фізико-хімічних властивостей, встановлення їх активності й створення на їх основі нових пестицидів, лікарських, ветеринарних препаратів є перспективним.

Похідні гідразинохінолінів відіграють важливу роль у медицині та ветеринарії. Вони проявляють значний потенціал у якості антимікробних, антималярійних, антизапальних, протисудомних, фунгістатичних, противірусних та протипаразитичних препаратів, а також проявляють анальгетичну, нейротропну та протизапальну дії; є сполуки із протипухлинною та імуномодельюючою властивостями; є високоефективними антиоксидантами.

Напрямок досліджень, обраний дисертантом, а саме: створення ефективних біологічно активних речовин шляхом поєднання в одній структурі двох фармакофорних фрагментів – хінолінового гетероциклу та оксосполуки (оксокарбонової кислоти, альдегіду тощо), зв'язаних гідразиновим лінкером, а саме: отримання нових похідних 2(4)-гідразинохінолінів, вивчення токсичності і біологічних властивостей цього ряду сполук є актуальним.

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

Дисертаційну роботу виконано в рамках проєкту «Раціональний 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 рр.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації, їх достовірність і новизна.

Сформульовані в дисертації положення, висновки, рекомендації базуються на достатній кількості експериментального матеріалу; є достатньо обґрунтованими і достовірними. Представлено сучасні фізико-хімічні методи аналізу синтезованих речовин, достовірні та коректні результати біологічної активності сполук, що описані у дисертації; результати досліджень зафіксовано у 3 (трьох) актах впровадження.

Під час детального вивчення матеріалів дисертаційної роботи, аналізу наукових публікацій автора не було виявлено ознак порушення академічної доброчесності: академічного плагіату, самоплагіату, фальсифікації результатів досліджень. Обсяг знайдених подібностей відповідає 10,36%. Дисертаційна робота Романенко Я.І. є самостійною оригінальною працею і не містить правопорушень академічної доброчесності.

Новизна дослідження та одержаних результатів.

Автором розроблено комбінаторну бібліотеку нових похідних 2(4)-гідразинохіноліну, що містить 154 сполуки: 31 похідна 2-гідразинохіноліну та 123 похідні 4-гідразинохіноліну.

Автором виявлено рістстимулюючу активність 2(4)-гідразинопохідних хіноліну на ріст паростків *Cucumis sativus L.*; ця активність достатньо виражена щодо довжини гіпокотилу і досягає свого максимуму при концентрації 100 мкг/мл. Фітотоксичний ефект здійснюється на довжину зони та кількість бічних коренів при концентрації 20 мкг/мл.

2-(2-(4-Метилхінолін-2-іл)гідразоно)етанова кислота, яка за дією

перевищує референс-препарати є найбільш активним антиоксидантом. Встановлено, що в процесі вільнорадикального окиснення даний дериват набуває властивостей «пастки» супероксид-аніону, перехоплює гідроксил-радикал, знижує рівень пероксидів і гальмує утворення нітроген (II) оксиду.

Досліджено захисну дію похідних 2-(2-(хінолін-4-іл)гідразано)карбонових кислот в умовах H_2O_2 -індукованого оксидативного стресу щодо сперматозоїдів чоловіків, оцінено основні показники фертильності сперми (концентрація, рух). Виявлено, що похідні 2-(2-(хінолін-4-іл)гідразано)карбонових кислот проявляють сприятливі антиоксидантні властивості; є перспективними протекторами сперматозоїдів в умовах ОС.

Дисертантом встановлено, що похідні 2-(2-(хінолін-4-іл)гідразано)карбонових кислот проявляють поглинальну функцію нейтрофілів периферичної крові, здатні до фагоцитозу; проявляють імунотропну дію.

Автором встановлено, що 2-гідразинопохідні хіноліну показали більшу антибактеріальну активність, ніж похідні 4-гідразинохіноліну. Найбільш перспективною серед похідних в умовах експерименту виявилась 2-(2-(4-метилхінолін-2-іл)гідразано)бутандіова кислота, яка утримує діаметр зони бактеріального інгібування на рівні 30 мм та рекомендовано для подальших скринінгових досліджень протибактеріальної дії.

Обсяг і структура дисертації.

Структура дисертаційної роботи відповідає загальним вимогам щодо даного типу робіт. Дисертація складається з анотації (української та англійської), вступу, огляду літератури, що присвячений темі дослідження, розділу матеріалів і методів досліджень, розділу результатів та обговорення, який містить власні дослідження, висновків, списку використаних джерел літератури (194 джерела: 34 кирилицею, 160 латиницею) та додатків. Робота ілюстрована 12 таблицями та 43 рисунками.

Дисертаційна робота написана українською мовою.

Вступна частина роботи виконана відповідно до всіх вимог, що висуваються до дисертаційних робіт на здобуття ступеня доктора філософії.

У даному розділі роботи було викладено актуальність теми, зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, визначені мета та завдання дослідження, а також надано огляд особистого внеску автора у проведенні дослідження. Була відзначена наукова новизна та практичне значення одержаних результатів дослідження.

Перший розділ, який стосується огляду літератури, включає достатній обсяг інформації, зокрема, в більшій мірі з закордонних джерел.

Автор ретельно проаналізував наукові дослідження, приділивши увагу біологічній активності та хеометричним дослідженням похідних 2(4)-гідразинохіноліну. Завдяки цьому дисертантом успішно сформульовано мету та завдання дослідження.

У *другому розділі* дисертаційної роботи описано фізико-хімічні методи аналізу; а також методи комп'ютерного прогнозування біологічної активності сполук (*PASS* прогнозування біологічної активності, *QSAR* моделювання, молекулярний докінг); описані методики антимікробної активності, рістстимулюючої/цитотоксичної дії, антирадикальної та антиоксидантної активності *in vitro* 2(4)-гідразинопохідних хіноліну, а також оцінка ступеню захисту сперматозоїдів чоловіків від H_2O_2 -індукованого окиснювального стресу *in vitro*; фагоцитарна активність у дослідях *in vitro*.

В *третьому розділі* розглядаються результати *in silico*, *in vitro*, *in vivo* досліджень похідних 2(4)-гідразинопохідних хіноліну. Результати хеометричних досліджень та проведений віртуальний скринінг надали можливість для продовження цілеспрямованого пошуку БАР, наділених антимікробною та АОА, серед 2(4)-гідразинопохідних хіноліну.

Результати проведеного дослідження показали, що 2- та 4-гідразинопохідні хіноліну є препаратами, які чинять пригнічувальну дію на бактерії.

Дисертантом проаналізовано цитотоксичний вплив похідних 2(4)-

гідразінохіноліну та їх структурних аналогів на огірки сорту «Конкурент» (*Cucumis sativus* L.), а саме: на довжину гіпокотилу, довжину головного кореня, зони бічних коренів та кількості бічних коренів при впливі різних концентрацій від 1 мкг/мл до 500 мкг/мл.

Досліджено середню летальну дозу (LD_{50}) похідних 2(4)-гідразінохіноліну, що знаходиться в інтервалі 100-1000 мг/кг, що дозволило віднести сполуки за класифікацією К.К. Сидорова до малотоксичних сполук.

Було визначено антирадикальну активність на моделі аутоокиснення адреналіну. 2-(2-(4-метилхінолін-2-іл)гідразоно)етанова кислота та 2-(2-(4-метилхінолін-2-іл)гідразоно)бутандіова кислота проявили АО властивості на рівні препарату порівняння Цистеїну.

Речовини (2-(2-(7-хлорохінолін-4-іл)гідразоно)етанова кислота), (2-(2-(7-хлорохінолін-4-іл)гідразоно)пентандіова кислота) та (натрію 2-(2-(2-метилхінолін-4-іл)гідразоно)пентадіоат) за показниками концентрації функціональних сперматозоїдів перевищували контроль, але поступались препаратам порівняння – аскорбіновою кислотою та ацетилцистеїном.

Досліджені сполуки продемонстрували фагоцитарну активність на рівні контролю, з невеликими коливаннями як в позитивному, так і в негативному напрямках. В порівнянні з контролем, позитивний вплив на загальну кількість нейтрофільних гранулоцитів, що беруть участь у процесі фагоцитозу виявили похідні 2-(2-(2-метилхінолін-4-іл)гідразоно)етанова кислота, натрію 2-(2-(7-хлорохінолін-4-іл)гідразоно)пентадіоат та 2-(2-(2-метилхінолін-4-іл)гідразоно)бутандіова кислота.

У роботі наведено результати молекулярного докінгу, який показав утворення ліганд-білкових комплексів з розрахованою енергією зв'язування в діапазоні від -8,4 до -9,4 ккал/моль. Висока афінність зв'язування сполуки 3 з активним центром ДГФР *S. aureus* та *E. coli* (від -9,2 до -9,4 ккал/моль) узгоджується з отриманими експериментальними результатами. Через високу антибактеріальну активність досліджуваних 2(4)-гідразінопохідних хіноліну, включаючи активність проти антибіотикорезистентних ізолятів, ці сполуки

можна розглядати як ефективні антибактеріальні засоби та сполуки-кандидати для участі в подальших дослідженнях.

Результати дослідження АОА показали, що референс-препарати (Цистеїн, АЦЦ, ТТЗ та Дибунол), поступались своїми властивостями 2-(2-(4-метилхінолін-2-іл)гідразоно)етановій кислоті. Це дає підстави для подальших досліджень сполуки 1 та перспективність її використання в якості потужного антиоксиданта.

Загальні висновки дисертаційної роботи дають послідовні та повні відповіді на поставлені завдання, що витікають з одержаних результатів. Практичне значення отриманих результатів, автор пропонує на основі висновків дослідження, мають наукову та практичну новизну.

Повнота викладу основних результатів дисертації в опублікованих працях.

За матеріалами дисертації опубліковано 20 робіт, які в повній мірі відображають її зміст (7 статей, 1 з яких відноситься до (Q2-Q3) квартилю, *Chemistry & Chemical Technology* 2023 р.), у співавторстві з науковим керівником, а також науковцями, з якими проводилися дослідження фізико-хімічних та біологічних властивостей сполук, що досліджували та 13 тез доповідей.

Завершеність дисертаційної роботи та зауваження щодо її змісту та оформлення.

Дослідження, проведені Романенко Я.І., відповідають сучасному науковому рівню та свідчать про її високу теоретичну і практичну підготовку.

Результати досліджень мають високу наукову новизну та достовірність. Висновки, які були зроблені дисертантом, базуються на достовірному фактичному матеріалі.

Разом із позитивною оцінкою дисертаційної роботи Романенко Я.І. доцільно зазначити низку зауважень та пропозицій:

1. У першому розділі дисертаційної роботи зустрічаються

поодинокі посилання на роботи, яким понад 20 років, але у переважності зустрічаються посилання на сучасні іноземні роботи, які представлені у списку літературних джерел.

2. Зустрічаються поодинокі стилістичні та орфографічні помилки в роботі.

3. У висновках при описанні прояву біологічної активності бажано вказувати конкретні значення показників.

4. Оформлювати список деяких літературних джерел у єдиному стандарті.

Вказані зауваження не є суттєвими та не знижують позитивного сприйняття і високої загальної оцінки дисертаційної роботи.

У межах продовження дискусії хотілося б з'ясувати деякі питання, що мають дискусійний характер.

1. Яка з моделей дослідження антиоксидантної активності у 2(4)-гідразинопохідних хіноліну підтверджує перспективні антиоксиданти та прооксиданти?

2. Чому Ви обрали вивчення фітопротекторної активності представленого класу сполук?

3. Поясніть вибір проведення QSAR-аналізу для 2-(2-(4-метилхінолін-2-іл)гідразоно)бутандіової кислоти (сполука 3)?

Висновок

Таким чином, дисертаційна робота Романенко Яніни Ігорівни на тему «Біологічно активні похідні на основі 2(4)-заміщених хіноліну», є цілісним і завершеним науковим дослідженням без ознак академічного плагіату, що за актуальністю, науково-методичними підходами її виконання, науковою новизною, обґрунтованими результатами дослідження, практичним значенням та оприлюдненням отриманих результатів в наукових працях 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 Романенко Яніна Ігорівна заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 091 – Біологія та біохімія (галузь знань 09 – Біологія).

Рецензент:

В.о. завідувача кафедри хімії

Запорізького національного університету,

к.б.н., доцент кафедри хімії

Запорізького національного університету

Генчева В.
Вікторія ГЕНЧЕВА

Підпис
свідчую

НАЧАЛЬНИК
ВІДДІЛУ КАДРІВ

