

РЕЦЕНЗІЯ

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

університету Амінова Руслана Флузовича

на дисертаційну роботу Романенко Яніна Ігорівна на тему:

«Біологічно активні похідні на основі 2(4)-заміщених хіноліну»

подану на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю

091 «Біологія та біохімія»

Актуальність обраної теми. Дисертаційна робота Романенко Яніни Ігорівни присвячена пошуку нових біорегуляторів селективної дії серед 2(4)-гідразинопохідних хіноліну і вивченню їхньої біологічної активності.

Похідні гідразинохінолінів відіграють важливу роль у медицині та ветеринарії. Вони володіють широким спектром фармакологічних властивостей такі як: протималярійні, антиревматичні, антимікробні, протипаразитичні, антитуберкульозні, антизапальні, протидіабетичні, протипухлинні та знеболювальні. Хінолін та його похідні – найважливіші структури азагетероциклів.

Похідні цього азагетероциклу також проявляють анальгетичну, нейротропну та протизапальну дії, є сполуки із протипухлинним та імуномодельючими властивостями, відомі як вискоєфективні антиоксиданти. На основі похідних хіноліну розроблено ряд ефективних протимікробних препаратів, зокрема, синтетичні антибіотики.

Таким чином, отримання та дослідження нових похідних 2(4)-гідразинохінолінів, вивчення токсичності і біологічних властивостей цього ряду сполук і визначають актуальність роботи Романенко Я.І.

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

Дисертаційна робота Романенко Я.І. виконана у межах тематичних планів Запорізького національного університету – «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 р.

Оцінка структури, змісту та форми дисертації.

Дисертаційна робота Романенко Я.І. має традиційну структуру і складається зі вступу, огляду літератури, матеріалів і методів, результатів та обговорення, висновків, списку використаних джерел та додатків.

При підготовці огляду літератури дисертантка проаналізувала значну кількість сучасних літературних джерел вітчизняної та зарубіжної літератури (загальна кількість джерел - 194).

У *першому розділі* висвітлено найбільш актуальні дані щодо біологічної активності речовин на основі 2(4)-заміщених хіноліну.

У *другому розділі* дисертантом наведена характеристика об'єктів дослідження. Визначені розчинники, реагенти та обладнання. Наведено повний перелік методів, які були використані у дисертаційній роботі, з детальним описом усіх методичних деталей та із зазначенням установ, які надали необхідні матеріали для дослідження.

У *третьому розділі* було визначено прогноз біологічної активності *in silico* методом; досліджено антимікробну, цитотоксичну, антирадикальну та фагоцитарну активність під впливом похідних на основі 2(4)-заміщених хіноліну; гостру токсичність та оцінку ступеня захисту сперматозоїдів.

Представлена дисертаційна робота Романенко Я.І. виконана на високому сучасному науковому рівні з використанням комплексу обґрунтованих методів, адекватних поставлених завдань. Дисертаційна робота добре ілюстрована. Велика кількість рисунків та діаграм полегшує сприйняття експериментального матеріалу.

Викладення розділів що містять **опис результатів досліджень**, є добре організованими та логічними. Кожен розділ чітко відображає різні аспекти

дослідження, що допомагає легко зрозуміти представлену інформацію та аналіз.

Висновки є переважно чіткими та лаконічними.

Вважаю, що робота відповідає вимогам, що висуваються до дисертаційних робіт, має новизну та достатній обсяг.

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

Мета і завдання дисертаційної роботи Романенко Я.І. сформульовані лаконічно та зрозуміло. Для досягнення поставленої мети і реалізації завдань роботи дисертантка використала широкий спектр методів дослідження: хеометричні (PASS-прогноз, QSAR-аналіз, молекулярний докінг), біологічні та біохімічні методи (дослідження протимікробної дії, гострої токсичності, АО, антирадикальної (*in vitro*), фагоцитарної активності) і статистичні методи обробки даних.

Практична складова дослідження була спрямована на дослідження високоефективних і низькотоксичних сполук із протимікробною, рістрегуляторною, антиоксидантною та фагоцитарною активностями в ряду похідних 2(4)-гідразиноїноліну.

Важливою складовою роботи є також застосування різних моделей експерименту: на культурі клітин, тканинних препаратах та тваринах.

Вважаю, що отримані дисертанткою результати, наукові положення та висновки є значущими і науково обґрунтованими.

Наукова новизна отриманих результатів.

Аналізуючи основні питання наукової новизни дисертаційної роботи Романенко Я.І., варто відзначити, що дисертанткою вперше розроблено комбінаторну бібліотеку та проведено комплексну оцінку біологічного потенціалу дериватів 2(4)-гідразиноїноліну.

Оцінено токсичність досліджуваних сполук *in silico* та *in vivo* що дало змогу визначити чинники, які впливають на рівень токсичної дії похідних ((хінолін-2(4)-іл)гідразино)карбонових кислот.

Розроблено, синтезовано та випробувано *in vitro* ряд 2(4)-гідразинопхідних хіноліну. Вибрані за допомогою QSAR моделювання деякі 2(4)-гідразинопхідні хіноліну як інгібітори дигідрофолатредуктази, які виявились ефективними антибактеріальними засобами, проти штамів *S. aureus* і *E. coli*.

Встановлено, що більшість досліджених 2(4)-гідразинопхідних хіноліну проявляють себе неоднаково щодо різних частин рослини. Рістстимулювальна активність достатньо виражена щодо довжини головного кореня і досягає свого максимуму в діапазоні концентрацій 1 – 20 мкг/мл. Фітотоксичний ефект проявляється починаючи з концентрації 20 мкг/мл в залежності від залишку карбонової кислоти. 2-(2-(2-метилхінолін-4-іл)гідразоно)бутандіова кислота взагалі не демонструє цитотоксичного ефекту на ріст паростків *Cucumis sativus* L. При концентрації 5 мкг/мл з'являється ефективний рістстимулювальний вплив на зону бокових коренів (67,1 %) та їх кількість (32,6 %).

З'ясовано, що найбільш активним антиоксидантом серед досліджених речовин є 2-(2-(4-метилхінолін-2-іл)гідразоно)етанова кислота. Встановлено, що похідні 2-(2-(хінолін-4-іл)гідразоно) карбонових кислот проявляють сприятливі антиоксидантні властивості і є перспективними протекторами сперматозоїдів. Похідні гідразинохіноліну – 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 – підвищують поглинальну дію нейтрофілів на 9 – 11 %.

Практичне значення одержаних результатів.

Створено комбінаторну бібліотеку нових похідних 2(4)-гідразинохіноліну. Встановлено зв'язки «структура – токсичність – дія», побудовано QSAR-моделі токсичності та протибактеріальної активності, сформульовано ряд критеріїв для скерованого пошуку біоактивних речовин. Запропоновано сполуки – похідні 2-(2-(4-R-хінолін-2-іл)гідразоно) карбонових кислот як нові протибактеріальні засоби щодо

мультирезистентних штамів, які придатні для застосування при вирішенні медичних та біологічних завдань при створенні нових препаратів проти резистентних штамів *E. coli* та *S. aureus*.

Показано антиоксидантну дію похідних 2-(2-(4-R-хінолін-2-іл)гідразоно) карбонових кислот щодо окиснення вільних радикалів на різних моделях дослідження. Отримані результати дозволили рекомендувати сполуки – 2-(2-(4-метилхінолін-2-іл)гідразоно) бутандіову кислоту та 2-(2-(4-метилхінолін-2-іл)гідразоно) етанову кислоту для подальшого поглибленого дослідження як перспективних препаратів для профілактики та лікування бактеріальних інфекцій та як препаратів, що здатні запобігти виникненню ланцюгової реакції, викликаній вільно радикальним окисненням.

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.

Повнота викладення наукових положень, висновків і результатів в опублікованих працях.

Основні положення дисертації висвітлено у 20 наукових працях, серед них 7 статей у фахових періодичних видання, дві з яких входять до міжнародної наукометричної бази даних Scopus,. Результати дисертаційної роботи були представлені на 13 вітчизняних та міжнародних наукових конференціях.

Відповідність теми дисертації профілю спеціальності.

Дисертація Романенко Я.І. повністю відповідає стандарту спеціальності 091 «Біологія та біохімія».

Відсутність порушення академічної доброчесності.

Рукопис дисертації було перевірено на наявність можливих порушень правил академічної доброчесності системою Strikeplagiarism.com. Внаслідок

перевірки матеріалів дисертації Романенко Я.І. підстав для сумніву у наукові доброчесності здобувача не виявлено. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають відповідні посилання на відповідне джерело.

При ознайомленні з дисертаційною роботою виникли деякі **питання та зауваження**:

1. Зустрічаються поодинокі стилістичні та граматичні помилки.

2. У роботі не вказано, що перший розділ – «Огляд літератури».

3. 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.

4. На мій погляд недоречно описувати в отриманих результатах фагоцитарної активності нейтрофілів усі клітини імунної системи, які не досліджувалися. Оскільки даний підрозділ присвячений тільки дослідженню поглинальної функції нейтрофілів периферичної крові, а не опису всієї імунної ланки, яку в роботі не досліджували.

5. Чому не надається розділ узагальнення результатів за всіма отриманими результатами? На мою думку не достатньо описано обговорення отриманих результатів. У результаті чого виникають питання:

Які сполуки проявляють токсичний ефект, а які терапевтичні ефекти? Чи можна їх рекомендувати для впровадження у різні сфери діяльності?

6. Чому обрали дослідження фагоцитарної активності з використанням саме дріжджів?

7. У дослідженні фагоцитарної активності нейтрофілів на мою думку вкінці не достатньо описаний отриманий ефект сполук. У результаті чого виникає питання:

Як змінювалася фагоцитарна активність нейтрофілів під дією досліджуваних сполук та про що це може свідчити?

Висловлені зауваження і запитання не впливають на загалом позитивну оцінку роботи, і швидше свідчать про її комплексний, міждисциплінарний характер.

Загальний висновок. Дисертаційна робота Романенко Яніни Ігорівни «Біологічно активні похідні на основі 2(4)-заміщених хіноліну» є самостійно проведеним, оригінальним і завершеним дослідженням, яке спрямовано на вирішення актуальної наукової проблеми і яке містить нові, науково обґрунтовані дані, положення і висновки, що мають теоретичну і практичну цінність.

Дисертаційна робота Романенко Яніни Ігорівни «Біологічно активні похідні на основі 2(4)-заміщених хіноліну», 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 Романенко Яніна Ігорівна 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 *Амінов*
засвідчую *Р. Ф.*

НАЧАЛЬНИК
ВІДДІЛУ КАДРІВ

