

ВІДГУК

**офіційного опонента – доктора хімічних наук, старшого наукового співробітника,
завідувача лабораторії конденсованих гетероциклічних сполук Інституту органічної хімії
НАН України БОГЗИ Сергія Леонідовича на дисертацію Романенко Яніни Ігорівни
«Біологічно активні похідні на основі 2(4)-заміщених хіноліну», поданої на здобуття
наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю
091 – Біологія та біохімія (галузь знань 09 - Біологія)**

Актуальність обраної теми дисертаційної роботи

Дисертаційне дослідження присвячене одній із ключових фундаментальних задач сучасної біоорганічної хімії — розробці нових ефективних низькомолекулярних біорегуляторів шляхом модифікації відомих біологічно активних сполук. До таких сполук належать і похідні хіноліну — важливої гетероциклічної системи, що є складовою багатьох лікарських препаратів з різноманітною біологічною дією (антивірусною, протипухлинною, антиоксидантною, анальгетичною тощо). Зокрема, слід згадати фторхіноліни — ефективні антибактеріальні засоби, на основі яких створені синтетичні антибіотики, а також похідні 8-гідроксихіноліну, які успішно застосовуються в медицині й ветеринарії для лікування широкого спектра інфекцій.

Тому створення нових високофункціоналізованих похідних хіноліну, введення в гетероциклічну систему хіноліну фармакофорних фрагментів, зокрема гідразину, дасть змогу виявити нові властивості, насамперед у контексті біологічної активності. Саме тому дослідження Я.І. Романенко, спрямоване на пошук сполук із корисними для практики властивостями на підґрунті 2- та 4-хінолілгідразинів є актуальним і перспективним для подальшого вивчення цього класу речовин. З огляду на викладене, дисертаційне дослідження Яніни Романенко має високу наукову актуальність і становить значний інтерес як з теоретичної, так і з прикладної точки зору.

Мета та завдання дослідження

Метою дисертаційної роботи став пошук нових ефективних малотоксичних біорегуляторів серед похідних 2(4)-гідразинохінолінів, дослідження їх фізико-хімічних та біологічних властивостей, встановлення залежності «структура – токсичність – дія», вивчення впливу замісників у хіноліновому скафолді на прояв біологічної активності та токсичності.

Для досягнення поставленої мети поставлені такі завдання:

- Створення комбінаторної бібліотеки похідних 2(4)-гідразинохінолінів.
- Віртуальне дослідження похідних 2(4)-гідразинохінолінів, визначення найбільш перспективних сполук і дослідження їх фізико-хімічних властивостей.

- Експериментальне дослідження біологічних властивостей обраних молекул
- Дослідження біологічної дії від хімічної структури синтезованих похідних хіноліну.
- Визначення сполук-лідерів та їх дослідження.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертаційна робота виконувалась у рамках тематичних досліджень Запорізького національного університету за темою: «Раціональний дизайн S,N-модифікованих амініолів як потенційних протирадіаційних засобів» № 0119U000226. Дослідження реалізовувалося в межах Конкурсу проєктів наукових робіт та науково-технічних (експериментальних) розробок молодих учених, організованого МОН України у 2018 році, з терміном виконання — з 01.01.2019 до 31.12.2021 р.

Загальні дані про структуру дисертаційної роботи та аналіз її змісту

Дисертаційне дослідження викладено на 141 сторінці друкованого тексту (з додатками 195 сторінок), налічує 12 таблиць та 44 ілюстрації. Список використаних джерел містить 194 посилання.

Огляд літератури (розділ 1) охоплює період з 2012 по 2023 рік. У розділі проаналізовано актуальний стан наукових досліджень і основні стратегічні підходи до вивчення біологічної активності похідних хіноліну. У підсумку розділу авторка переконливо обґрунтовує актуальність обраної тематики та окреслює перспективні напрями подальших експериментальних досліджень у межах досліджуваного наукового напрямку. Огляд відзначається логічною побудовою та добре впорядкованою структурою, що сприяє цілісному сприйняттю змісту. У розділі 2 наведено розгорнуту характеристику матеріалів, використаних у процесі дослідження, а також аргументовано представлено методологічні підходи за трьома ключовими напрямками: *in silico*, *in vitro* та *in vivo*. Застосовані методи повністю відповідають завданням і змісту дисертаційного дослідження, що свідчить про їхню обґрунтованість та наукову доцільність. Розділ 3 присвячений результатам особистих експериментальних досліджень дисертантки. Розділ «Висновки» узагальнює здобуті результати та корелює із метою й завданнями дослідження.

По завершенні кожного з розділів, дисертантка надає перелік наукових статей, що підтверджують апробацію й оприлюднення основних положень дисертаційної роботи.

Головні результати, викладені в дисертації:

У ході дослідження різних видів біологічної активності дисертанткою було отримано низку важливих результатів.

- З'ясовано, що синтезовані похідні 2(4)-хінолілгідразину характеризуються низькою токсичністю, як у дослідях на насінні огірків, так і за умов впливу на організми тварин (білі безпородні миші).

✓ Створено комбінаторну бібліотеку, з 154 сполук – похідних 2-хіноліл- та 4-хінолілгідрозину.

✓ Проведено дослідження біологічної активності синтезованих сполук *in silico*, відібрано 46 найбільш перспективних сполук для подальших біологічних випробувань.

✓ Встановлено, що гідрозони 2-хіноліл- та 4-хінолілгідрозину проявляють антибактеріальну активність. Серед досліджуваних сполук 2-гідрозинопохідні показали більшу антибактеріальну активність ніж їх 4-ізостери; збільшення вуглецевого ланцюга знижує антибактеріальні властивості сполук. Найбільш перспективною виявилась 2-(2-(4-метилхінолін-2-іл)гідрозино)бутандіова кислота, яку рекомендовано для подальших досліджень.

✓ Виявлено, що краща рістстимулююча активність проявляється у гідрозонів 4-хінолілгідрозину. Найбільш перспективним препаратом виявилась 2-(2-(4-метилхінолін-2-іл)гідрозино)пентандіова кислота.

✓ З'ясовано залежність токсичності хінолілгідрозонів від природи замісників у хіноліновому гетероциклі, від довжини вуглецевого ланцюга і катіону карбонової кислоти у відповідних карбоксилатах. Отримані дані показали зростання токсичності в ряду $H < K < Na$, що авторка пов'язує зростанням розчинності у воді. Встановлено, що 2-хінолілпохідні більш токсичні, ніж їх 4-хінолінові ізостери.

✓ Показано, що найбільш активним антиоксидантом серед досліджених речовин є 2-(2-(4-метилхінолін-2-іл)гідрозино)етанова кислота, яка за дією перевищує референс-препарати.

✓ Встановлено, що похідні 2-(2-(хінолін-4-іл)гідрозино)карбонових кислот здатні до захисту сперматозоїдів чоловіків в умовах індукованого перекисом водню оксидативного стресу і є перспективними протекторами 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. Вперше розроблено комбінаторну бібліотеку та проведено комплексну оцінку потенціалу 2(4)-хінолілгідрозонів.

Оцінено токсичність досліджуваних сполук *in silico* та *in vivo*, визначені чинники, що впливають на токсичність хінолін-2(4)-іл-гідразонів карбонових кислот. Показано, що загалом синтезовані хіноліл-2(4) гідразони кетокрбонних кислот належать до малотоксичних речовин. Знайдені ефективні антибактеріальні сполуки проти стійких до антибіотиків штамів *S. aureus* і *E. coli*.

Практичне значення цієї дисертаційної роботи підтверджується тим, що отримані теоретичні й практичні результати зумовлені застосуванням сучасних методологічних підходів у поєднанні з комплексом експериментальних досліджень, що забезпечили ефективне розв'язання поставлених у дисертації наукових завдань. Високий рівень професіоналізму продемонстрований в аналізі та інтерпретації отриманих результатів. Цілісність роботі надає проведений біологічний скринінг, що є вагомим підґрунтям для подальших медико-біологічних досліджень сполук дослідженого класу хінолілгідразонів.

Повнота викладу основних результатів дисертації в опублікованих працях

За темою дисертаційної роботи опубліковано 20 наукових праць, з яких:

- 2 наукові статті (Q2 і Q3), що входять до міжнародної наукометричної бази SCOPUS;
- 5 статей у фахових українських виданнях категорії Б;
- тези 13 доповідей у матеріалах всеукраїнських та міжнародних наукових конференцій.

Дискусійні положення та зауваження щодо змісту дисертації

Загалом високо оцінюючи дисертаційну роботу Романенко Яніни Ігорівни, варто зазначити окремі зауваження та дискусійні питання.

- Перелік умовних скорочень є неповним. Наприклад, не включені коефіцієнти P_a та P_i з розділу 2.3.1, де розглядається використання пакету PASS.
- PASS є досить не новим інструментом для прогнозування активності. Добре, що здобувачка використала не тільки цю програму
- Доречним було б, на мою думку, навести фізико-хімічні дані найбільш активних сполук: температури плавлення, спектри тощо.
- Результати власних досліджень авторка виклала у одному розділі, зазвичай же *in silico* та експериментальні результати є окремими розділами дисертації
- При вивченні показників гострої токсичності отриманих речовин ви використовували як методи комп'ютерного прогнозування так і лабораторну методику на білих безпородних мишах, назвіть основні, на вашу думку, переваги дослідження *in silico* у порівнянні з *in vivo*?

- Чому в якості одного з еталонних засобів при вивченні антиоксидантної активності було обрано саме тіотриазолін? Вказані зауваження 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.
- Логічним було б наводити в тексті хімічні структури найбільш активних сполук

Загальний висновок та оцінка дисертації

Загалом дисертаційна робота Романенко Я.І. «Біологічно активні похідні на основі 2(4)-заміщених хіноліну» являє собою самостійне, цілісне та завершене дослідження з біологічної активності нових функціоналізованих гідразонів 2- та 4-хінолілгідразину, 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 Романенко Я.І. «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).

Офіційний опонент

завідувач лабораторії конденсованих гетероциклічних систем

Інституту органічної хімії НАН України,

доктор хімічних наук

старший науковий співробітник



Сергій БОГЗА

