

ВІДГУК

**офіційного опонента доктора біологічних наук, професора,
члена-кореспондента НАН України, завідувача відділу регуляції
проліферації клітин і апоптозу Інституту біології клітини НАН України
Стойки Ростислава Стефановича
на дисертаційну роботу 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 дисертації. Дисертаційну роботу Яніни Романенко присвячено актуальній темі цілеспрямованого пошуку нових регуляторів серед 2(4)-гідразинопохідних хіноліну із селективним механізмом дії та дослідженню особливостей їхнього біологічного впливу. В роботі Яніни Романенко поєднано сучасні розрахункові методи органічної хімії з експериментальними методами біологічних досліджень. На сьогодні методи біологічної хімії характеризується швидким розвитком і відкривають унікальні можливості для здобутків в області наук про життя. Така інформація є важливою під час конструювання нових медикаментозних засобів. Визначення молекулярних мішеней дії біологічно активних молекул дозволяє провести скринінг і створити нові ефективні ліки. Упродовж останніх років експериментальні засоби визначення біологічних характеристик нових сполук дедалі частіше впроваджуються на ранніх етапах фармацевтичного проєктування, що дозволяє здійснити відбір перспективних кандидатів у медикаментозні засоби.

Запропоновані в роботі методичні підходи й одержані авторкою результати мають наукову значущість і актуальність.

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

Дисертаційну роботу виконано відповідно до тематичних планів Запорізького національного університету, а саме теми «Рациональний дизайн

S,N-модифікованих амінотіолів як потенційних протирадіаційних засобів» (№ 0119U000226), а також конкурсної науково-технічної розробки молодих учених (МОН України, 2018, термін реалізації 01.01.2019 - 31.12.2021 р.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації. Дисертаційне дослідження виконано на високому професійному рівні із застосуванням комплексу сучасних методів *in silico*, *in vitro* та *in vivo*. У ході дослідження було залучено широкий спектр штамів мікроорганізмів, а для визначення гострої токсичності сполук використано як експериментальну модель білі безпородні миші. Отримані результати підлягали статистичному аналізу, що забезпечило наукову обґрунтованість і достовірність сформульованих положень і висновків.

Дисертаційна робота Яніни Романенко викладена на 141 сторінці друкованого тексту, а загальний обсяг дисертації зі списком літератури і додатками становить 195 сторінки. Робота містить 12 таблиць і 44 рисунки, а список використаних джерел включає 194 найменування.

Розділ 1 (Огляд літератури) викладений на 20 сторінках, сформований на основі 83 літературних джерел. Переважна більшість посилань містить статті, опубліковані за період з 2012 до 2023 р. У цьому розділі ґрунтовно висвітлено сучасний стан досліджень і стратегічні підходи до вивчення біологічної активності похідних хіноліну. Наприкінці розділу авторкою аргументовано окреслено актуальність і перспективність експериментальних розробок у межах обраного наукового напрямку. Представлений матеріал є логічно впорядкованим і системно структурованим.

У розділі 2 (*Матеріали та методи дослідження*) авторка подає вичерпну характеристику використаних у дослідженні матеріалів та обґрунтовує методичні підходи, які структурно згруповано за трьома основними напрямками дослідження — *in silico*, *in vitro* та *in vivo*. Обрані методи є цілком релевантними до завдань і змісту дисертаційного дослідження.

Розділ 3 (Результати та обговорення) містить матеріали експериментальних досліджень дисертантки. У цьому розділі представлені

результати прогнозу активності досліджених похідних за розробленими QSAR-моделями активності, результати визначення антибактеріальної активності, а також, молекулярний докінг найбільш активних сполук з антимікробною дією щодо *E. coli* та *S. aureus*. Крім того, у даному розділі отримані результати проаналізовано в порівнянні з даними, наведеними в науковій літературі. Представлений матеріал критично осмислений та аргументований.

Викладення отриманих результатів, їх обговорення та інтерпретація супроводжуються графічними рисунками та якісним ілюстративним матеріалом.

Розділ «Висновки» логічно узагальнює результати, наведені в дисертаційній роботі й відображає поставлені завдання і її зміст.

Після кожного розділу, де викладено результати дослідження, наведено перелік опублікованих статей, в яких розкривається сутність роботи.

Достовірність та наукова новизна одержаних результатів. У ході дослідження було побудовано нові QSAR-моделі антибактеріальної активності, ефективність яких підтверджено результатами віртуального скринінгу. Це дало змогу авторці обґрунтувати доцільність розширення напрямів застосування похідних 2(4)-гідразиноїноліну. Використання розрахункових системно-біологічних платформ, зокрема докінг-аналіз, сприяло глибшому розумінню потенційних молекулярних взаємозв'язків між структурними характеристиками та біологічною і фармакологічною активністю досліджуваних сполук.

Достовірність і новизна отриманих авторкою результатів роботи підтверджені як науковими публікаціями, які пройшли рецензування у рейтингових наукових виданнях науково-метричної бази даних Скопус (1 стаття опублікована в журналі з квантилем Q2, ще одна - Q3 і 5 статей опубліковані у фахових українських виданнях категорії Б), так і успішною апробацією результатів роботи на 13-ти наукових конференціях різного рівня.

Теоретичне та практичне значення одержаних результатів.

На основі комплексного методологічного підходу з використанням методів *in silico*, *in vitro* та *in vivo* дисертанткою встановлено протимікробні,

цитотоксичні та антиоксидантні властивості нових 2(4)-гідразинопхідних хіноліну.

Встановлено антиоксидантні властивості досліджених похідних 2(4)-гідразинопхідних хіноліну *in vitro*, що може стати перспективним напрямком подальших досліджень щодо їх ролі у протидії пошкодженню ДНК зі зниженням рівня мутагенезу, а також уповільненню аномального поділу клітин.

Дві сполуки, а саме 2-(2-(4-метилхінолін-2-іл)гідразоно)етанова кислота та 2-(2-(4-метилхінолін-2-іл)гідразоно)бутандіова кислота, було запропоновано як перспективні молекули для подальшої розробки протимікробних засобів.

Повнота викладу основних результатів дисертації в опублікованих працях. Основні результати, викладені у дисертаційній роботі Яніни Романенко, представлені у наукових виданнях бази даних Scopus: 1 стаття із квантилем Q2, ще 1 стаття - Q3, решта 5 статей - у фахових українських виданнях категорії Б, а також у матеріалах 13-ти наукових конференціях різного рівня.

Оцінка змісту дисертації.

Зміст дисертаційної роботи повною мірою відповідає її меті і завданням та узгоджується з основними положеннями роботи.

Роботу виконано з дотриманням принципів академічної доброчесності. В дисертації наявні посилання на використані джерела, що засвідчує належне цитування ідей, результатів та висновків інших дослідників. Авторкою дотримано вимог чинного законодавства щодо авторського права й забезпечено повноту та достовірність поданої інформації стосовно проведених досліджень і використаних методів.

У дисертаційній роботі Романенко Я.І. не зафіксовано академічного плагіату, самоплагіату, фальсифікації результатів чи інших порушень, що могли б викликати сумніви щодо самостійності виконання дослідження.

Дискусійні положення та зауваження щодо змісту роботи.

У процесі ознайомлення з дисертаційною роботою Яніни Романенко в опонента виникли окремі зауваження і запитання.

Зауваження:

1. Більшість досліджуваних сполук погано розчинні у воді і для їх розчинення використовували 0,1% диметилсульфоксид (ДМСО) (стор. 56). Тому у біологічних експериментах, наприклад, з визначення фагоцитозу, доцільно було поставити контроль на дію самого ДМСО.

2. У Рис. 3.18, 3.19, 3.25, 3.26 не вказано показників статистичної вірогідності, тоді як в тексті роботи говориться про виявлені відмінності. У Висновку 8 говориться про стимулювальний вплив на фагоцитоз на рівні 9-11%, але не вказано ступінь вірогідності.

3. На стор. 57 описано результати токсикологічних досліджень, але не сказано, чи використовувала авторка дослід «placebo» із введенням тваринам фізіологічного розчину для оцінки ефекту від самого введення.

4. У Додатку В (стор. 185) не вказані одиниці виміру LD50.

Запитання:

1. Для визначення гострої токсичності досліджуваних сполук використовували білих безпородних мишей обох статей. Яким було співвідношення самці/самки серед піддослідних тварин і чи не помічала авторка відмінностей за дії сполук на тварини різних статей (стор. 57).

2. В розділі 2.6 (стор. 57) сказано «Досліджували чотири групи тварин, кожна група складалась з 2-х тварин». Чи достатньо було 2 тварини для оцінки статистичної вірогідності виявлених відмінностей.

3. У розділі 3.3 (стор. 83) «Вплив сполук на ріст рослинних клітин» наведені результати про те, що одні сполуки стимулюють ріст проростків огірка, тоді як інші інгібують його. Яка між цими сполуками різниця в структурі і якою може бути причина протилежної дії тестованих сполук. Чи не пробувала авторка використати промислові стимулятори росту рослин (позитивний контроль) і пестициди (негативний контроль).

4. В цитованому джерелі 27 за 2023 рік описано механізми дії похідних хіноліну і гідразид-гідразону. Як ці результати співвідносяться з результатами дослідження, проведеного в рамках дисертаційної роботи.

Редакційні зауваження:

1. У роботі доцільно було навести Розділ «Узагальнення та аналіз одержаних результатів дослідження», як це прийнято в дисертаціях.

2. Список цитованої літератури: №54 – немає ні номера журналу, ні сторінки, ні DOI статті. №53 – немає назви журналу. В ряді інших джерел – також немає номера журналу і сторінок. №125 – що це за журнал “PubMed”.

3. На стор. 64 використано термін «розчин дріжджів», правильно «суспензія клітин дріжджів».

4. На стор. 55 написано «перевіряли методом», правильно «перевіряли, використовуючи (або за допомогою) метод». Таку зміну варто зробити глобально в тексті усієї дисертації.

Попри висловлені опонентом зауваження щодо викладу та інтерпретації дисертаційного матеріалу, загальне враження від роботи є позитивним як з огляду на зміст і логіку подання, так і з урахуванням якості та доцільності ілюстративного супроводу.

Загальний висновок та оцінка дисертації.

Дисертаційна робота Романенко Я.І. на тему «Біологічно активні похідні на основі 2(4)-заміщених хіноліну» виконана на високому рівні та є завершеним, цілісним і актуальним дослідженням з новими та важливими науковими результатами.

Актуальність обраної теми роботи, обґрунтованість наукових положень та висновків, сформульованих у дисертації, їх достовірність, наукова новизна та практична цінність, а також повнота висвітлення в опублікованих статтях свідчать про фахову самостійність авторки та високий професійний рівень її підготовленості.

Одержані авторкою результати, безумовно, забезпечують вклад до вирішення певних проблем в галузі знань 09 - Біологія.

Дисертаційна робота Романенко Яніни Ігорівни на тему «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 відділу регуляції проліферації клітин і апоптозу

Інституту біології клітини НАН України,

доктор біологічних наук, професор, член-кореспондент НАН України,

Ростислав СТОЙКА

Підпис члена-кореспондента НАН України засвідчую:

Вчений секретар Інституту біології клітини НАН України,

канд. біол. наук

Марина БАРСЬКА

Львів, 19 травня 2025 р.