

**ВИСНОВОК ПРО НАУКОВУ НОВИЗНУ, ТЕОРЕТИЧНЕ ТА
ПРАКТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ
Романенко Яніни Ігорівни «Біологічно активні похідні на основі
2(4)-заміщених хіноліну», що подана на здобуття наукового ступеня
доктора філософії за спеціальністю 091 – «Біологія та біохімія»
(галузь знань 09 «Біологія»)**

Дисертація Романенко Яніни Ігорівни «Біологічно активні похідні на основі 2(4)-заміщених хіноліну», що подана на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 091 – «Біологія та біохімія» (галузь знань 09 «Біологія») виконана на кафедрі хімії біологічного факультету Запорізького національного університету. Тему дисертації затверджено на засіданні вченої ради Запорізького національного університету (протокол № 6 від 13 грудня 2018).

1. Ступінь актуальності теми дисертації

Дисертація Романенко Я. І. присвячена дослідженню біологічної активності похідних на основі 2(4)-заміщених хіноліну.

Здобувачка зазначає, що вивчення сучасних літературних джерел показує, що азотовмісні похідні гетероциклів хіноліну продовжують бути перспективним класом активних сполук, яким належить особливо важливе місце в сучасному арсеналі медичних препаратів. На сьогоднішній час біля 20 препаратів на основі хіноліну використовується у фармакологічній практиці.

Важливою проблемою сьогодення є ускладнення, викликані резистентними штамами *Staphylococcus aureus* та *Escherichia coli*, які мутують швидше ніж розробляються нові антимікробні препарати.

Поєднання в одній структурі оксокарбонових кислот та ядра хіноліну дає можливість для моделювання та розробки потенційних медичних препаратів з новими властивостями.

Саме тому дана робота в напрямку дослідження біологічної дії гідразонокарбонових кислот та їх похідних є актуальною та перспективною.

Здобувачка правильно визначає зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, вказує на те, що дисертацію виконано в межах досліджуваної теми кафедри хімії Запорізького національного університету «Раціональний дизайн S,N-модифікованих амініолів як потенційних протирадіаційних засобів» (№ 0119U000226, керівник к.б.н., доцент Корнет М.М). Конкурс проектів наукових робіт та науково-технічних (експериментальних) розробок молодих учених (МОН України, 2018).

2. Наукова новизна, теоретичне та практичне значення результатів дисертації.

Наукова новизна отриманих результатів дисертації «Біологічно активні похідні на основі 2(4)-заміщених хіноліну» полягає в тому, як зазначає здобувачка, що в дисертації уперше розроблено комбінаторну бібліотеку та проведено комплексну оцінку біологічного потенціалу 2(4)-гідразинохіноліну

та його похідних. За допомогою комп'ютерного прогнозу відібрано найбільш перспективні масиви сполук для подальшого пошуку та біологічних випробувань.

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)гідразоно)карбонових кислот. Результати досліджень корелюють з фізико-хімічними властивостями, які обумовлюють біодоступність. У своїй більшості похідні ((хінолін-2(4)-іл)гідразоно)карбонових кислот належать до малотоксичних речовин. Розроблено та випробувано *in vitro* ряд 2(4)-гідразинопохідних хіноліну. Вибрані за допомогою QSAR моделювання деякі 2(4)-гідразинопохідні хіноліну як інгібітори дигідрофолатредуктази виявились ефективними антибактеріальними засобами, особливо проти стійких до антибіотиків штамів *S. aureus* і *E. coli*.

Встановлено, що більшість досліджених 2(4)-гідразинопохідних хіноліну проявляють себе неоднаково щодо різних частин рослини. Рістстимулювальна активність достатньо виражена щодо довжини гіпокотилу і досягає свого максимуму при концентрації 100 мкг/мл. Подібний фітотоксичний ефект здійснюється на довжину зони та кількість бічних коренів при концентрації 20 мкг/мл. 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 бічних коренів (67,1 %) та їх кількість (32,6 %). Виявлено, що серед дериватів 2(4)-гідразинохіноліну найбільш перспективним препаратом-цитокіном є 2-(2-(4-метилхінолін-2-іл)гідразоно)пентандіова кислота.

З'ясовано, що найбільш активним антиоксидантом серед досліджених речовин є 2-(2-(4-метилхінолін-2-іл)гідразоно)етанова кислота, яка за дією перевищує референс-препарати. 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. Уперше досліджено в умовах H_2O_2 -індукованого оксидативного стресу захисну дію похідних 2-(2-(хінолін-4-іл)гідразоно)карбонових кислот щодо сперматозоїдів чоловіків, оцінено основні показники фертильності сперми (концентрація, рух). Установлено, що похідні 2-(2-(хінолін-4-іл)гідразоно)карбонових кислот проявляють сприятливі антиоксидантні властивості та є перспективними протекторами сперматозоїдів в умовах ОС.

Проведено експериментальне дослідження *in vitro* імунотропної дії похідні хіноліну та оцінено вплив нових БАР – похідних 2-(2-(хінолін-4-іл)гідразоно)карбонових кислот – на поглинальну функцію нейтрофілів периферичної крові, здатних до фагоцитозу. 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 – підвищували поглинальну дію нейтрофілів на 9-11%.

Методи дослідження зумовлені поставленою метою та пов'язаними з нею завданнями. Для вивчення теоретичних основ біологічної активності похідних хіноліну було використано ряд *in silico* методів: PASS (прогноз біологічної активності), TEST, GUSAR (прогноз LD₅₀), QSAR моделювання, молекулярний докінг. Для експериментальних досліджень використані методики: вивчення антимікробної активності диско-дифузним методом, визначення впливу сполук на поділ та ріст рослинних клітин, визначення LD₅₀ за В.Б. Прозоровським, дослідження антирадикальної активності (на моделі аутоокиснення адреналіну та інгібування NO радикалу) та антиоксидантної активності на моделі неферментативного ініціювання ВРО. Також використана методика захисту сперматозоїдів чоловіків від H₂O₂-індукованого окиснювального стресу *in vitro* та фагоцитарна активність нейтрофілів. Достовірність проведених досліджень перевірено методами статистики.

Теоретичне значення дисертації полягає в тому, що здобуті напрацювання поглиблюють знання про біологічну дію похідних 2(4)-гідразинохінолінів, залежність прояву їх активності від структури та кореляцію методів *in silico* з методами *in vitro* та *in vivo*. Результати цього комплексного дослідження є певним внеском в такі сфери, як медицина, фармакологія, хімія, агрономія, екологія, біотехнологія, а також мікробіологія.

Практичне застосування одержаних результатів полягає в тому, що результати проведених досліджень можна використовувати в лекційних та семінарських курсах «Біохімія», «Імунологія», «Цитологія, гістологія з основами ембріології» а також у науково-дослідницькій роботі студентів та аспірантів. Робота може бути корисна для медичних закладів та аграрної сфери.

Дисертація виконана українською мовою, стиль викладення матеріалу відповідає прийнятому в науковій літературі (точність, логічність, лаконічність, зрозумілість, зв'язаність, цілісність, завершеність).

Утримання та роботу з тваринами проводили відповідно до національних «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» (Україна), що підтверджено позитивним висновком комісії з біоетики біологічного факультету «Запорізький національний університет» МОН України (протокол № 5 від 29 жовтня 2024 р., голова комісії — кандидат біологічних наук, доцент В. В. Копійка).

3. Наукові публікації, у яких висвітлені основні наукові результати дисертації, та повнота опублікування результатів дисертації

Список публікацій за темою дисертації

1. Бражко, О.; Завгородній, М.; Карпун, Є.; Бражко, О.; Романенко, Я.; Богдан, А. Хемометричні Методи Дослідження Біологічної Активності Похідних Хіноліну. *ScienceRise* **2019**, 1 (1), 36–42. <https://doi.org/10.15587/2313-8416.2019.155424>. (Особистий внесок здобувача: участь у проведенні літературного пошуку, обговоренні результатів та підготовці тексту статті).

2. **Романенко, Я.**; Лагрон, А. Похідні 4-Гідразинохіноліну та їх Біологічна Активність (огляд літератури). *Біорізноманіття, екологія та експериментальна біологія* **2019**, 21, 6–14. <https://doi.org/10.34142/2708-583x.2019.21.01>. (Особистий внесок здобувача: проведення літературного пошуку, обговорення результатів та написання тексту статті).

3. **Романенко, Я.**; Клімова, О.; Бражко, О. Оцінка Біологічної Дії Похідних 4-Гідразинохіноліну. *Вісник Запорізького національного університету. Біологічні науки* **2019**, 1, 53–61. <https://doi.org/10.26661/2410-0943-2019-1-06>. (Особистий внесок здобувача: здійснення літературного пошуку, проведення експериментальних досліджень, обговорення результатів та написання тексту статті).

4. Козир, А.; **Романенко, Я.** Цитотоксична Активність 7-R-4-Заміщених Хіноліну. *Вісник Вінницького національного медичного університету* **2022**, 26 (3), 359–364. [https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2022-26\(3\)-02](https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2022-26(3)-02). (Особистий внесок здобувача: здійснення літературного пошуку, проведення експериментальних досліджень, обговорення результатів та підготовка тексту статті).

5. **Романенко, Я.**; Козир, А. Токсичність та Антиоксидантна Активність Похідних 4-Гідразинохіноліну. *Вісник Вінницького національного медичного університету* **2022**, 26 (4), 528–533. [https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2022-26\(4\)-01](https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2022-26(4)-01). (Особистий внесок здобувача: здійснення літературного пошуку, проведення експериментальних досліджень, обговорення результатів та написання тексту статті).

6. Hodyna, D.; Kovalishyn, V.; **Romanenko, Y.**; Semenyuta, I.; Blagodatny, V.; Kachaeva, M.; Brazhko, O.; Metelytsia, L. Quinoline Hydrazone Derivatives as New Antibacterials against Multidrug Resistant Strains. *Chemistry & Biodiversity* **2023**. <https://doi.org/10.1002/cbdv.202300839>. (Особистий внесок здобувача: участь у здійсненні літературного пошуку, обговоренні результатів та написанні тексту статті).

7. Bohdan, A.; **Romanenko, Y.**; Zavorodnii, M.; Kornet, M.; Shupeniuk, V.; Nepolraj, A.; Klimova, O.; Brazhko, O. Design, Synthesis and Biological Activity of the 4-Thioquinoline Derivatives. *Chemistry & Chemical Technology* **2023**, 17 (4). <https://doi.org/10.23939/chcht17.04.774> (Особистий внесок здобувача: участь у проведенні експериментальних досліджень).

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

1. **Романенко, Я.** Біологічно активні похідні 4-гідразинохіноліну. У *Молода наука-2019*, Матеріали XII Університетської Науково-практичної Конференції Студентів, Аспірантів і Молодих Вчених, Запоріжжя, Україна, 15 - 17 квітня, 2019; ЗНУ: Запоріжжя, 2019.

2. **Romanenko, Y.**; Lagron, A.; Brazhko, O. Biological Activity of 4-Hidrazinoquinolines. In *Modern Chemistry Problems*, Book of Abstracts, XX

International Conference for Students and PhD Students, Kyiv, Ukraine, May 15 - 17, 2019; KNU named after Taras Shevchenko: Kyiv, 2019.

3. **Romanenko, Y.** PASS Prediction of Biological Activity of 4-Hydrazinoquinoline Derivatives. In *Topical Issues of the Development of Modern Science*, Abstracts of II International Scientific and Practical Conference, Sofia, Bulgaria, October 16 – 18, 2019; ACCENT: Sofia, 2019.

4. **Romanenko, Y.**, Lagron, A Investigation of 4-Hydrazinoquinolines by in Silico Methods. У Осінні наукові читання, Тези доповідей XXIII Міжнародної Науково-Практичної Інтернет-конференції, Тернопіль, Україна, 27 листопада 2019; ГО «НОК»: Дніпро, 2019.

5. Богдан, А.; **Романенко, Я.**; Бражко, О. Актуальні дослідження біологічної активності похідних хіноліну хеометричними методами. У *Сучасні проблеми біології, екології та хімії*, Матеріали VI Міжнародної Науково-Практичної Конференції Присвячена 90-річчю Заснування Запорізького Національного Університету, Запоріжжя, Україна, 16 - 17 жовтня 2020; СоруАрт: Запоріжжя, 2020.

6. **Романенко, Я.**; Богдан, А. Молекулярний Докінг в Аналізі Механізмів Біологічної Дії Похідних Хіноліну. In *Emerging Trends in Academic Research*, Conference Proceedings of the 1st International Conference, Dublin, Ireland, February 10 – 12, 2021; Primedia elaunch LLC: 2021

7. **Романенко, Я.**; Богдан, А. Антиоксидантні властивості 4-тіо- та 4-гідразінопохідних хіноліну. У *Наука, освіта, суспільство в умовах глобалізації*, Збірник Тез Доповідей Міжнародної Науково-Практичної Конференції, Полтава, Україна, 6 липня, 2021; ЦФЕНД: Полтава, 2021.

8. **Romanenko, Y.**; Bohdan, A. 4-Thio- & 4-Hydrazinoquinoline Derivatives: Toxicity, Activity. In *Modern Scientific Trends and Standards*, Proceedings of the 2-nd International Scientific and Practical Conference, Santa Rosa, Argentina, February 16 – 18, 2022; Megafyn: Santa Rosa, 2022.

9. Kozyr, A.; **Romanenko, Y.** 7-R-4-Substituted Quinoline As Growth Activators. У *Молода Наука-2022*, Збірник Наукових Праць Студентів, Аспірантів, Докторантів і Молодих Вчених, Запоріжжя, Україна, 18 - 22 квітня 2022; ЗНУ: Запоріжжя, 2022.

10. **Romanenko, Y.**; Kozyr, A.; Brazhko, O.; Mykhalska, T.; Hromova, T. Quinoline 2(4)-Hydrazine Derivatives as Inhibitors of Sperm Oxidative Stress. In *Sectoral Research XXI: Characteristics and Features*, Proceedings of the V International Scientific and Theoretical Conference, Chicago, USA, February 3, 2023; European Scientific Platform: Chicago, 2023.

11. **Романенко, Я.**; Козир, А.; Година, Д.; Ковалішин, В.; Метелиця, Л.; Бражко, О. 2(4)-гідразінохіноліни як потенційні антибактеріальні препарати. In *Grundlagen der modernen wissenschaftlichen forschung*, Materialien Der III Internationalen Wissenschaftlich-Praktischen Konferenz, Zürich, Schweiz, 31 März 2023; Boleswa Publishers & Europäische Wissenschaftsplattform: Zürich-Vinnytsia, 2023.

12. Козир, А.; **Романенко, Я.** Похідні хіноліну як регулятори імунної системи. In *Education and Science of Today: Intersectoral Issues and Development*

of Sciences, Proceedings of the V International Scientific and Practical Conference, Cambridge, United Kingdom, August 18, 2023; Publishing House & European Scientific Platform: Cambridge – Vinnytsia, 2023.

13. Романенко, Я.; Бражко, О.; Михальська, Т.; Громова, Т. Регулювання ВРО препаратами на основі похідних 2(4)-гідразинохіноліну. In *Modernization of Today's Science: Experience and Trends*, Proceedings of the IV International Scientific and Theoretical Conference, Singapore, Republic of Singapore, September 22, 2023; European Scientific Platform: Singapore, 2023.

Повнота опублікування результатів дисертації засвідчується таблицею 1.
Таблиця 1 – Повнота опублікування результатів дисертації

№	Наукова публікація здобувача		Підрозділи дисертації, що висвітлюються
	Назва	Видання	
Наукові фахові видання			
1.	Хеометричні методи дослідження біологічної активності похідних хіноліну	<i>ScienceRise</i> 2019, 1 (1), 36–42.	1.3
2.	Похідні 4-Гідразинохіноліну та їх біологічна активність (огляд літератури)	<i>Біорізнноманіття, екологія та експериментальна біологія</i> 2019, 21, 6–14.	1.1 1.2
3.	Оцінка біологічної дії похідних 4-гідразинохіноліну	<i>Вісник Запорізького національного університету. Біологічні науки</i> 2019, 1, 53–61.	1.3 2.5 3.3
4.	Цитотоксична активність 7-R-4-заміщених хіноліну.	<i>Вісник Вінницького національного медичного університету</i> 2022, 26 (3), 359–364.	2.5 3.3
5.	Токсичність та антиоксидантна активність похідних 4-гідразинохіноліну.	<i>Вісник Вінницького національного медичного університету</i> 2022, 26 (4), 528–533.	2.6 2.8 3.4 3.6
6.	Quinoline hydrazone derivatives as new antibacterials against multidrug resistant strains.	<i>Chemistry & Biodiversity</i> 2023, 20.	2.3.2 2.3.2 2.4 3.2
Друковані тези доповідей на конференціях			
8.	Біологічно активні похідні 4-гідразинохіноліну	<i>Молода наука-2019</i> , Матеріали хіі університетської науково-практичної конференції студентів, аспірантів і молодих вчених, Запоріжжя, Україна, 15 - 17 квітня, 2019; ЗНУ: Запоріжжя, 2019.	1.2
9.	Biological Activity of 4-Hidrazinoquinolines	<i>Modern Chemistry Problems, Book of Abstracts, XX</i>	1.2

		International Conference for Students and PhD Students, Kyiv, Ukraine, May 15 - 17, 2019.	
10	PASS Prediction of Biological Activity of 4-Hydrazinoquinoline Derivatives	<i>Topical Issues of the Development of Modern Science</i> , Abstracts of II International Scientific and Practical Conference, Sofia, Bulgaria, October 16 – 18, 2019.	2.3.1 3.1
11	Investigation of 4-Hydrazinoquinolines by in Silico Methods	<i>Осінні наукові читання</i> , Тези доповідей XXIII Міжнародної Науково-Практичної Інтернет-конференції, Тернопіль, Україна, 27 листопада 2019	1.3 2.3.1 3.1
12	Актуальні дослідження біологічної активності похідних хіноліну хемометричними методами	<i>Сучасні проблеми біології, екології та хімії</i> , Матеріали VI Міжнародної Науково-Практичної Конференції Присвячена 90-річчю Заснування Запорізького Національного Університету, Запоріжжя, Україна, 16 - 17 жовтня 2020	1.3 2.3.1 3.1
13	Молекулярний докінг в аналізі механізмів біологічної дії похідних хіноліну	<i>Emerging Trends in Academic Research, Conference Proceedings of the 1st International Conference, Dublin, Ireland, February 10 – 12, 2021</i>	1.3 2.3.3 3.8
14	Антиоксидантні властивості 4-тію- та 4-гідразинопохідних хіноліну	<i>Наука, освіта, суспільство в умовах глобалізації</i> , Збірник Тез Доповідей Міжнародної Науково-Практичної Конференції, Полтава, Україна, 6 липня, 2021	2.7 2.8 3.6
15	4-thio- & 4-hydrazinoquinoline derivatives: toxicity, activity	<i>Modern Scientific Trends and Standards</i> , Proceedings of the 2-nd International Scientific and Practical Conference, Santa Rosa, Argentina, February 16 – 18, 2022	2.3.1 2.7 3.4.1
16	7-R-4-substituted quinoline as growth activators	<i>Молода Наука-2022</i> , Збірник Наукових Праць Студентів, Аспірантів, Докторантів і Молодих Вчених, Запоріжжя, Україна, 18 - 22 квітня 2022	2.5 3.3
17	Quinoline 2(4)-hydrazine derivatives as inhibitors of sperm oxidative stress	<i>Sectoral Research XXI: Characteristics and Features</i> , Proceedings of the V International Scientific and Theoretical Conference,	2.6 2.8 3.4 3.6

		Chicago, USA, February 3, 2023	
18	2(4)-гідразінохіноліни як потенційні антибактеріальні препарати	<i>Grundlagen der modernen wissenschaftlichen forschung, Materialien Der III Internationalen Wissenschaftlich-Praktischen Konferenz, Zürich, Schweiz, 31 März 2023</i>	2.3.2 2.3.2 2.4 3.2
19	Похідні хіноліну як регулятори імунної системи	<i>Education and Science of Today: Intersectoral Issues and Development of Sciences, Proceedings of the V International Scientific and Practical Conference, Cambridge, United Kingdom, August 18, 2023</i>	2.9 3.7
20	Регулювання ВРО препаратами на основі похідних 2(4)-гідразінохіноліну	<i>Modernization of Today's Science: Experience and Trends, Proceedings of the IV International Scientific and Theoretical Conference, Singapore, Republic of Singapore, September 22, 2023</i>	2.7 3.5 3.9

ВИСНОВОК

Ознайомившись із представленою для попередньої експертизи дисертацією Романенко Яніни Ігорівни «Біологічно активні похідні на основі 2(4)-заміщених хіноліну» та науковими публікаціями, у яких висвітлено основні наукові результати дослідження, а також узявши до уваги підсумки фахового семінару, вважаємо, що:

1. Дисертація Романенко Яніни Ігорівни «Біологічно активні похідні на основі 2(4)-заміщених хіноліну» є фундаментальним науковим дослідженням з актуальних питань, характеризується єдністю змісту, містить наукові результати, яким властива наукова новизна, теоретичне та практичне значення, а отже, свідчить про істотний особистий внесок здобувачки у розвиток біологічної науки.

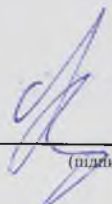
За актуальністю, ступенем новизни, обґрунтованістю, теоретичною і практичною цінністю отриманих наукових результатів рецензована робота відповідає вимогам, передбаченим п. 6 Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії» (Постанова Кабінету Міністрів України № 44 від 12.01.2022 зі змінами, внесеними Постановою Кабінету Міністрів № 341 від 21.03.2022).

2. Дисертацію Романенко Яніни Ігорівни «Біологічно активні похідні на основі 2(4)-заміщених хіноліну» рекомендовано до захисту на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 091 «Біологія та біохімія» (галузь знань 09 «Біологія») у разовій спеціалізованій вченій раді

(протокол № 1 міжкафедрального засідання щодо публічної презентації результатів дисертації від 22.01.2025).

Головуючий на засіданні:

професор кафедри генетики та
рослинних ресурсів ЗНУ, доктор
біологічних наук, професор



(підпис)

В. О. Лях

Член експертної групи:

в.о. завідувача кафедри хімії ЗНУ,
кандидат біологічних наук, доцент



(підпис)

В.І. Генчева

Член експертної групи:

завідувач лабораторії клітинної та
організмальної біотехнології науково-
дослідної частини ЗНУ, кандидат
біологічних наук, доцент



(підпис)

Р.Ф. Амінов

« _____ » _____ 20__ р.