

Відгук

офіційного опонента на дисертаційну роботу Добродуб Інги Валеріївни “Біологічна активність (2-метил(феніл)хінолін-4-ілтіо)карбонових кислот та їх похідних”, що представлена на здобуття наукового ступеня кандидата біологічних наук за спеціальністю 02.00.10 – біоорганічна хімія

Кандидатська дисертація Добродуб І.В. присвячена одній із актуальних фундаментальних проблем сучасної біоорганічної хімії – створенню нових вискоєфективних низькомолекулярних біорегуляторів модифікацією відомих біологічно активних сполук.

Саме до таких сполук можна віднести і азотисті гетероцикли, зокрема похідні хіноліну, як важливої гетероциклічної системи, яка лежить в основі великої кількості препаратів із різноманітною біологічною активністю, а саме: антивірусною, антипухлинною, антиоксидантною, анальгетичною та ін. Варто згадати сполуки групи фторохінолінів, які є ефективними антибактеріальними засобами та на їх основі створені синтетичні антибіотики – офлоксацин, норфлоксацин, левофлоксацин та ін., а також похідні 8-гідроксихіноліну, що отримали широке застосування у медицині та ветеринарії при лікуванні різноманітних інфекцій – нітроксолін, ентросептол, хінозол та ін.

Можна сподіватися, що введення в гетероциклічну систему хіноліну таких фармакофорних фрагментів, як цистеїну та його різноманітних похідних приведе внаслідок синергізму до появи нових властивостей, особливо що стосується біологічної активності цих сполук.

І тому робота Добродуб І.В., що спрямована на пошук речовин з корисними для практики властивостями серед похідних хінолін-4-ілтіокарбонових кислот є актуальною та перспективною в плані поглибленого вивчення властивостей даного класу сполук.

Дисертаційна робота, яка виконувалася в рамках тематичних планів Запорізького національного університету, характеризується конкретною метою та чітко поставленими завданнями дослідження, що надає їй необхідної стрункості та завершеності.

Наукові положення та висновки, що сформульовані в дисертаційній роботі, ґрунтуються на одержаних результатах. Вони є науково обґрунтованими, викладені авторкою чітко та коректно. Слід зазначити, що достовірність одержаних результатів підтверджено сучасними спектральними методами та хімічними підходами.

В результаті даного дослідження завдяки поєднанню в одній молекулі декількох фармакофорних фрагментів, а саме хіноліну та залишків меркаптокарбонових кислот, дисертантка синтезувала декілька десятків 2-заміщених хінолін-4-ілтіокарбонових кислот. Синтез авторкою був добре спланований, завдяки комп'ютерній програмі PASS та QSAR-аналізу були визначені найбільш імовірні структури з відповідною біологічною дією, які потім були дисертанткою синтезовані. Це дало можливість значно зекономити витрати реактивів в процесі їх одержання, зменшити кількість дослідного матеріалу та відібрати найбільш перспективні тести дослідження їх біологічної дії – протимікробну, протипухлинну, антиоксидантну, імунотропну, а також гостру токсичність.

При дослідженні цих видів активностей дисертанткою зроблено ряд важливих висновків. Зокрема, знайдено, що синтезовані похідні хінолінтіокарбонових кислот є малотоксичними або нетоксичними по відношенню до пухлинних культур клітин, а також в умовах цілісного організму бактерій, ракоподібних, ссавців. Показано також, що сполуки, які містять метильну групу в положенні два та не містять замісників у положенні шість хінолінового фрагменту інгібують фагоцитарну дію, і навпаки, наявність фенільної групи у положенні два підвищувало цю дію. На прояв антиоксидантної дії досліджуваних похідних хіноліну вирішальну роль має наявність у положенні шість гетероциклу алкоксигруп або атома фтору. Такі речовини за своєю антиоксидантною дією перевищують референс-препарати. Встановлено, що хінолін-4-ілтіокарбонові кислоти або їх похідні, які містять у положенні два метильну групу, а у положенні чотири залишок пропанової кислоти проявляють високу протимікробну дію по відношенню до *E.coli* та її мультирезистентних штамів.

І як результат всіх цих досліджень – серед синтезованих речовин були відібрані найбільш активні, для яких проведено поглиблені біологічні дослідження: 2-(6-етокси-2-метилхінолін-4-ілтіо)сукцинатна кислота, яка проявляє виражені антирадикальні та антиоксидантні властивості та є малотоксичною; 2-(2-феніл-6-фторохінолін-4-ілтіо)сукцинатна кислота, що має високу захисну дію щодо сперматозоїдів чоловіків та також є малотоксичною; 3-(2-метилхінолін-4-

ілтію)пропанова кислота з вираженими антибактеріальними властивостями щодо мультирезистентних штамів *E.coli*.

Проведені дослідження підтвердили високий фармакологічний потенціал цих сполук, які можуть виступати субстанціями для подальших досліджень з метою створення на їх основі медичних препаратів.

Загалом, дисертантці вдалося виконати значний об'єм експериментальних досліджень, які пов'язані як із синтезом похідних хінолін-4-ілтіокарбонових кислот, так і з дослідженнями біологічних властивостей цих сполук.

Варто наголосити на тому, що опубліковані результати (30 друкованих праць, з яких 6 статей у наукових фахових виданнях, 2 патентів на корисну модель та тези 22 доповідей на конференціях різного рівня) достатньо повно відображають зміст дисертаційного дослідження. Автореферат дисертації як за структурою, так і за змістом відповідає основним положенням дисертаційної роботи.

Щодо зауважень до даної роботи, то вони пов'язані із самим її оформленням і є лише побажаннями та носять рекомендаційний характер.

- Відсутнє пояснення в дисертаційній роботі, чому для аналізу протиракової активності досліджуваних хінолінів автор використовує докінг їх в активний сайт протеїнкіназ CK2 та FGFR1? Чи пов'язано це із структурною подібністю цих сполук та відомих інгібіторів CK2 та FGFR1? І як корелюють ці дані між собою?
- Не можу погодитися з думкою дисертантки про те, що “проведені дослідження показали *високі* результати протиракової дії” (с.127), так як дані рис. 5.6, 5.7 та табл. 5.7 вказують на те, що вони *не є високими*. Про це свідчить також те, що жодна із досліджуваних похідних хіноліну не була відібрана Національним Інститутом Раку для розширених поглиблених випробувань.
- Не зрозуміло, в чому полягає одержання 2-(6-етокси-2-метилхінолін-4-ілтію)сукцинатної кислоти “в умовах лабораторного синтезу за наведеною схемою”? До того ж сама схема включає лише заміщення атома хлору в 2-метил-4-хлорохіноліні на залишок тіоантарної кислоти.
- В авторефераті список публікацій за темою дисертації займає більше трьох сторінок. Вважаю, що не варто було наводити список всіх 22 тез доповідей

на конференціях, а лише вибрані, що зекономило би місце для більш широкої демонстрації власних досліджень, зокрема, для наглядності, найбільш показових таблиць біологічної активності.

- В рецензованій роботі зустрічаються невдалі та некоректні терміни, наприклад, термін “призводить” варто застосовувати у випадках, коли мова йде про отримання *небажаного* результату. Сполуки 1, 17, 21 та багато інших (стор. 11, 12 автореферату) – це не ацетати, пропіонати, сукцинати та ін., а оцтові, пропіонові, сукцинатні *кислоти*.

Зазначу проте, що зауваження не впливають на загальну позитивну оцінку дисертаційної роботи, яка є цілеспрямованим фундаментальним дослідженням.

Вважаю, що робота Добродуб Інги Валеріївни “Біологічна активність (2-метил(феніл)хінолін-4-ілтіо)карбонових кислот та їх похідних” є закінченою науково-дослідною роботою, в якій здійснено пошук нових ефективних біорегуляторів в ряду похідних хінолін-4-ілтіокарбонових кислот, що є важливим для створення на їх основі лікарських засобів.

За актуальністю, обсягом виконаного дослідження, науковою новизною та практичним значенням одержаних результатів кандидатська дисертація відповідає вимогам пунктів 9, 11, 12, 13 “Порядку присудження наукових ступенів”, затвердженого постановою КМУ N567 від 24.07.2013р. (зі змінами внесеними згідно з Постановою КМУ N656 від 19.08.2015р., N1159 від 30.12.2015р. та N567 від 27.07.2016р.).

Автор роботи Добродуб Інга Валеріївна є висококваліфікованим науковим працівником і заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.10 – біоорганічна хімія.

Заступник директора з наукової роботи
Інституту біоорганічної хімії
та нафтохімії ім. В.П. Кухаря НАН України,
завідувач відділу хімії біоактивних
азотовмісних гетероциклічних основ,
доктор хімічних наук, професор

В.С.Броварець

