

ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу Бражко Олени Олександрівни *"Біологічна активність похідних 2-метил(феніл)заміщених (хінолін-4-ілтію)карбонових кислот"*, що представлена на здобуття наукового ступеня кандидата біологічних наук за спеціальністю 02.00.10 – біоорганічна хімія

Кандидатська дисертація Бражко О.О. 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, котра лежить в основі великої кількості препаратів із різноманітною біологічною активністю, а саме: антивірусною, антипухлинною, антиоксидантною, аналгетичною 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 в медицині та ветеринарії при лікуванні різноманітних інфекцій – нітроксолін, ентеросептол, 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 Бражко О.О., що спрямована на пошук речовин з корисними для практики властивостями серед похідних 2-заміщених (хінолін-4-ілтію)карбонових 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 у 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 похідних хіноліну та меркаптокарбонових кислот – дисертантка синтезувала декілька десятків 2-заміщених (хінолін-4-ілтію)карбонових кислот. Синтез речовин 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 – антирадикальну, антиоксидантну, аналгетичну, протимікробну, діуретичну активності, а також гостру токсичність.

При дослідженні цих видів активності дисертанткою зроблено ряд важливих висновків. Зокрема, введення метоксигрупи у положення 8 хінолінового циклу або присутність їх одночасно у положеннях 5 та 8 сприяє значному зменшенню токсичності таких сполук, котрі можна віднести до малотоксичних або взагалі нетоксичних речовин. Крім того, наявність електроноакцепторних груп у вуглецевому ланцюзі меркаптокислоти приводить до посилення антиоксидантної активності. При цьому найбільшу активність проявили сполуки з двома метоксигрупами у хіноліновому циклі. Така ж закономірність спостерігалася і при вивченні аналгетичної та діуретичної активності досліджуваних сполук. І як результат – серед синтезованих речовин була відібрана найбільш перспективна – динатрієва сіль 2-(2-метил-5,8-диметоксихінолін-4-ілтію)сукцинатної кислоти – для поглиблених досліджень її біологічної дії. Зокрема, була встановлена її висока антиоксидантна та гепатопротекторна активність. А віднесення до VI класу по токсичності стимулює її до подальших досліджень на предмет застосування в медичній практиці як ефективного нейрометаболического антиоксиданта – церебропротектора з комплексним механізмом дії для лікування інсультів.

Загалом, дисертантці вдалося виконати значний об'єм експериментальних досліджень, які пов'язані із синтезом похідних (хінолін-4-ілтію)карбонових кислот, так і з дослідженнями біологічних властивостей цих сполук. Робота містить багато пізнавального матеріалу, написана гарною українською мовою, добре вчитана, має мінімальну кількість опечаток.

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

- у авторефераті *відсутній підрозділ по аналгетичній активності, хоча у висновках 1 та 4 синтезовані похідні хіноліну постулюються як перспективні аналгетики;*
- наукова новизна повинна бути викладена коротко та чітко, і аж ніяк науковою новизною може бути „здійснення прогнозу біологічної активності похідних хіноліну за допомогою комп'ютерної програми PASS”;

- не коректно говорити про *специфічну активність* сполуки **4.40**, так як вона проявляє *декілька видів біологічної активності* (антиоксидантну, аналгетичну, діуретичну);
- в дисертаційній роботі зустрічаються невдалі терміни, наприклад, „*деривати*” (стор. 142 та ін.), „*бромовий замісник*” (стор. 111), „*уведення більш важких алкілів в алкоксигрупу*” (стор. 16), „*призвело*” (стор. 13, 30, 34, 74, 105, 111 та ін.) – це якщо до *небажаного результату* та ін.

Проте, ці зауваження не впливають на загальну позитивну оцінку дисертаційної роботи, яка є цілеспрямованим фундаментальним дослідженням та відповідає вимогам, що висуваються до кандидатських дисертацій. Матеріали дисертації викладено у 25 публікаціях, серед яких 6 статей у наукових фахових журналах і збірниках, 1 патент на винахід, 2 патенти на корисну модель та 16 тез доповідей на конференціях, які відповідають змісту дисертації. Автореферат відображає зміст дисертації.

Вважаю, що робота Бражко О.О. „Біологічна активність похідних 2-метил(феніл)заміщених (хінолін-4-ілтію)карбонових кислот” є закінченою науково-дослідною роботою, в якій висвітлено синтез похідних (хінолін-4-ілтію)карбонових кислот та пошук серед них ефективних біорегуляторів-нейропротекторів. За актуальністю, обсягом виконаних досліджень, науковою новизною та практичним значенням одержаних результатів вона відповідає вимогам, що висуваються до кандидатських дисертацій (п.п. 11, 12, 13 положення „Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника”, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України №567 від 24 липня 2013 р.).

Автор роботи – Бражко Олена Олександрівна – є висококваліфікованим науковим працівником і заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата біологічних наук за спеціальністю 02.00.10 – біоорганічна хімія.

Заступник директора з наукової роботи
Інституту біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України,
завідувач відділу хімії біоактивних
азотомісних гетероциклічних основ,
доктор хім. наук, професор



Броварець В.С.