

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

Дисертаційна робота Бражко О.О. присвячена дослідженню біологічної активності похідних 2-метил(феніл)заміщених (хінолін-4-ілтіо)карбонових кислот. Робота виконана в межах тематичних планів Запорізького національного університету (держбюджетні теми: “Створення біологічно активних речовин на основі N- та S-заміщених шестичленних азотовмісних гетероциклів”, № держреєстрації 0212U003062, “Створення біологічно активних речовин на основі S-заміщених ендогенних сульфуровмісних сполук”, № держреєстрації 0115U000585). Тема дисертаційної роботи Бражко О.О. актуальна як з теоретичної, так і з практичної точки зору, і вона є логічним продовженням досліджень науковців Запорізького національного університету. Основною рисою роботи є її міждисциплінарний характер: автором вдало поєднано методи комп’ютерної хімії, органічного синтезу, експериментальні дослідження біологічної активності одержаних сполук для вирішення задач біоорганічної та медичної хімії.

Робота Бражко О.О. має класичну побудову і складається зі вступу, огляду літератури, матеріалів і методів дослідження, результатів дослідження, які викладено у трьох розділах, аналізу та узагальнення результатів роботи, висновків та переліку використаних джерел (236 найменувань). Перший розділ є оглядом літератури. В огляді наукової літератури на підставі сучасних даних про методи синтезу й біологічну активність похідних хіноліну, 4-тіозаміщених хіноліну та (хінолін-4-ілтіо)карбонових кислот обґрунтовано перспективність пошуку біологічно

активних речовин серед похідних 2-метил(феніл)заміщених (хінолін-4-ілтіо)карбонових кислот.

Другий розділ фактично є описом експериментальних методів, що використані у роботі, і хоча досить часто ці дані прийнято подавати у кінці роботи, у даному випадку їх передування обговоренню результатів є обґрунтованим, особливо у частині, що стосується дослідження біологічної активності.

У трьох наступних розділах автор чітко викладає свої основні здобутки, їх обговорення та висновки щодо синтезу, фізико-хімічних властивостей синтезованих сполук, теоретичного та експериментального вивчення біологічної активності об'єктів дослідження, а також демонструє новизну своїх основних результатів.

Дисертантом було розроблено віртуальну комбінаторну бібліотеку та проведено прогнозування біологічної активності близько 120 похідних (2-метил(феніл)хінолін-4-ілтіо)карбонових кислот. За допомогою віртуального скринінгу було обрано найбільш перспективні сполуки для синтезу та визначено найбільш перспективні напрямки дослідження біологічної активності. На основі даних QSAR-аналізу та програми PASS було спрямовано синтезовано нові похідні (хінолін-4-ілтіо)карбонових кислот, які потенційно могли бути перспективними аналгетиками та антиоксидантами. Автором було проаналізовано залежність змін прогнозованих біологічних ефектів та ймовірностей їх прояву від різної модифікації структур (2-метил(феніл)хінолін-4-ілтіо)карбонових кислот. Показано, що гостра токсичність похідних (хінолін-4-ілтіо)карбонових кислот значною мірою визначається природою замісників у хіноліновому гетероциклі та знаходиться у широкому діапазоні доз.

Встановлено, що досліджені речовини не виявляють токсичного впливу стосовно грампозитивних та грамнегативних мікроорганізмів. З'ясовано, що найбільш активними антиоксидантами серед досліджених речовин є 5,8-диметоксизаміщені хіноліни, які за дією перевищують референс-препарати.

Встановлено, що в процесі вільнорадикального окиснення вони набувають властивостей „пасток” супероксид-аніону, перехоплюють гідроксил-радикал, знижують рівень пероксидів і гальмують утворення монооксиду азоту. Виявлено, що серед похідних (хінолін-4-ілтіо)карбонових кислот найбільш перспективними аналгетиками є речовини, які мають у своїй структурі 6-брому- та 5,8-диметоксигрупи, а наявність двох метоксигруп у положеннях 5 та 8 гетероциклу приводить до підвищення інтенсивності сечовидільної дії до рівня препарату порівняння – гіпотіазиду.

Розроблено препаративний метод синтезу найбільш перспективної речовини – динатрієвої солі 2-(2-метил-5,8-диметоксихінолін-4-ілтіо)сукцинатної кислоти – перспективного нейрометаболічного антиоксиданта і церебропротектора з комплексним механізмом дії. Показано, що її активність може реалізуватися за рахунок здатності зв'язувати активні форми кисню та монооксиду азоту, підвищувати активність ферментів антиоксидантного захисту, сприяти збереженню структурно-функціональної організації біомембрани та гальмувати загибель нейронів. Таким чином, одержані результати, без сумніву, можуть мати безпосереднє практичне значення в галузі медичної та фармацевтичної хімії. Результати дисертації впроваджено в науково-дослідний та учебний процес кафедри технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології Національного університету «Львівська політехніка», органічної і біоорганічної хімії Запорізького державного медичного університету, кафедр хімії, імунології та біохімії Запорізького національного університету, клініко-біохімічної лабораторії ДП ЗМКБ «Івченко-Прогрес».

Дисертаційна робота Бражко О.О. виконана на високому сучасному теоретичному та експериментальному рівні і включає використання широкого арсеналу методів дослідження. Це віртуальний скринінг (PASS-прогноз), QSAR-аналіз, хімічний синтез, фармакологічні та біохімічні методи (дослідження токсичної дії, antimікробної активності, аналгетичної, діуретичної дії, АOA активності *in vitro*, стану АО системи захисту клітин

нейроцитів щурів), фізико-хімічні методи (елементний аналіз, ТШХ, ПМР-спектроскопія, хромато-мас-спектрометрія). Це характеризує автора як міждисциплінарного спеціаліста високого рівня кваліфікації, що є необхідним для роботи в галузі сучасної біоорганічної та медичної хімії. Усі використані методи надійно підтверджують достовірність результатів дослідження та обґрунтованість зроблених висновків.

Дисертаційна робота є сучасним комплексним дослідженням, яке повністю відповідає спеціальності 02.00.10 – біоорганічна хімія, а одержані результати в сукупності є суттєвими для її розвитку.

Результати роботи Бражко О.О. пройшли апробацію на вітчизняних та міжнародних конференціях та опубліковані в провідних фахових наукових журналах.

Автореферат та опубліковані праці повністю відображають основний зміст дисертації.

Рецензована робота позбавлена суттєвих недоліків. Серед незначних зауважень до роботи слід вказати на такі:

1. Є поодинокі невдалі вислови та деякі стилістичні помилки.
2. У дослідженнях діуретичної активності автором експериментальні дані наведено в абсолютних одиницях та використано декілька контролів, хоча доцільніше було представити отримані результати в відсотках відносно контролю.
3. При визначенні аналгетичної дії відсутні показники контрольної групи та в назві другої колонки не зрозуміло, чи мав на увазі автор під часом виникнення дискомфорту - час у секундах, чи % до вихідного рівня?

Але наведені вище зауваження носять лише другорядний характер і не впливають на загальну позитивну оцінку дисертаційної роботи Бражко О.О. Робота є ґрунтовним і завершеним дослідженням в галузі гетероциклічних сполук, що знаходиться на перехресті біоорганічної хімії з суміжними науками – медичною, комп'ютерною, органічною хімією та фармакологією.

В рамках наукової дискусії, доцільно було б обсудити наступні питання:

1. Чому для досліджень *in vivo* була обрано саме динатрієву сіль 2-(2-метил-5,8-диметоксихінолін-4-ілтіо)сукцинатної кислоти?
2. Який можливий механізм аналгетичної дії похідних хіноліну і чому при визначенні аналгетичної дії як препарат порівняння було використано анальгін, а не, наприклад, ібупрофен?

На підставі вищевикладеного можна констатувати, що дисертаційна робота «Біологічна активність похідних 2-метил(феніл)заміщених (хінолін-4-ілтіо)карбонових кислот» за актуальністю, обсягом виконаних досліджень, науковою новизною та практичним значенням одержаних результатів повністю відповідає вимогам, що висуваються до кандидатських дисертацій (пп. 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 року), а її автор, Бражко Олена Олександрівна, без сумніву, заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата біологічних наук за спеціальністю 02.00.10 — біоорганічна хімія.

Професор кафедри фармацевтичної хімії  
Одеського національного університету  
імені І.І. Мечникова, д.б.н., проф.

I.A. Кравченко

