

ВІДГУК
офіційного опонента на дисертаційну роботу
Васильченка Олександра Володимировича
”Нові антибактерійні та противірусні сполуки серед ариламідів
трициклічних карбонових кислот”,
що представлена на здобуття наукового ступеня кандидата
хімічних наук за спеціальністю 02.00.10 – біоорганічна хімія

Дисертаційна робота Васильченка О. В. присвячена синтезу та дослідженню властивостей, зокрема біологічної активності, ариламідів трициклічних карбонових кислот, а саме фенотіазин- та триазинобензотіазин-карбонових, а також їх конформаційно обмежених аналогів. Робота виконана у відділі квантової і молекулярної біофізики Інституту молекулярної біології і генетики НАН України в рамках планової бюджетної тематики. Тема дисертаційної роботи Васильченка О. В. актуальна як з теоретичної, так і з практичної точки зору, і вона є логічним продовженням досліджень відділу. Основною рисою роботи є її міждисциплінарний характер: автором вдало поєднано методи органічного синтезу, експериментальні дослідження біологічної активності одержаних сполук, методи комп'ютерної хімії та хемоінформатики для вирішення задач, що знаходяться в царині біоорганічної та медичної хімії.

Робота Васильченка О. В. 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 (156 найменувань). Перший розділ є оглядом літератури, що присвячений біологічним властивостям та синтезу трициклічних гетероароматичних карбонових кислот. Надзвичайно корисним є те, що в даному розділі автор подає короткі відомості про основні біологічні моделі, використані у роботі. 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 передумання 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, теоретичного та експериментального вивчення біологічної активності об'єктів дослідження, а також демонструє новизну своїх основних результатів. Зокрема, було синтезовано та підтверджено будову 8-метилтриазинобензотіазин-6-карбонової та триазинобензотіазин-8-карбонової кислот, а також низки їх ариламідів. Вперше серед представників ариламідів 9-заміщених фенотіазин-1-карбонових та триазинобензотіазинкарбонових кислот виявлено ефективні інгібітори синтезу РНК. На основі одержаних експериментальних даних запропоновано механізм взаємодії розроблених інгібіторів з амінокислотними залишками активного центру ДНК-залежної РНК-полімерази фага T7. Серед ариламідів обох досліджених класів сполук вперше виявлено засоби проти низки умовно-патогенних і патогенних бактерій та вірусу бичачої вірусної діареї, а також висунуто припущення про зв'язок даного типу біологічної активності із здатністю цих сполук суттєво пригнічувати синтез РНК. За допомогою методів флуоресценції вперше показано здатність ариламідів триазинобензотіазинкарбонових кислот зв'язуватися з ДНК. Важливо, що автор показав потенціал розроблених сполук як майбутніх лікарських препаратів з точки зору їх можливої токсичності (було встановлено терапевтичні індекси) та фармакокінетичних властивостей (було визначено фізико-хімічні параметри, як розрахунковими методами, так і експериментально). Таким чином, одержані результати, без сумніву, можуть мати безпосереднє практичне значення в галузі медичної хімії та агрохімії. Результати дисертації також можуть бути використані в роботі науково-дослідних інститутів НАН України та в лекційних курсах біоорганічної, медичної хімії та молекулярної біології в вищих навчальних закладах.

Дисертаційна робота Васильченка О. В. виконана на високому сучасному теоретичному та експериментальному рівні і включає

використання надзвичайно широкого арсеналу методів дослідження. Це і органічний синтез, і фізико-хімічні методи дослідження (ЯМР спектроскопія, мас-спектрометрія, флуоресцентні методи), біологічний скринінг, докінг, вимірювання LogP та розчинності хроматографічними методами, і навіть хемоінформатика. Даний факт 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. Всі перелічені підходи є основою для будь-якого сучасного комплексного дослідження за спеціальністю 02.00.10 – біоорганічна хімія, і таким чином, зміст дисертації повністю відповідає цій галузі, а одержані результати в сукупності є суттєвими для її розвитку.

Результати дисертаційної роботи Васильченка О. В. опубліковані у шести статтях в українських та міжнародних фахових виданнях, а також тезах п'яти доповідей на вітчизняних та міжнародних конференціях. Опубліковані праці в достатній мірі відбивають результати досліджень, а зміст автореферату є ідентичним до основних положень дисертації.

Як і будь-яка велика робота, дисертація Васильченка О. В. не позбавлена деяких недоліків та помилок. Серед зауважень можна зазначити наступні:

1. У літературному огляді було б логічно виокремити дані про гетероаналоги фенотіазинової, акридинової, дибензо[*b,e*][1,4]-діоксинової, феноксатіїнової та інших подібних систем, у яких бензенове кільце заміщене на гетероцикл, оскільки далі у роботі похідні фенотіазину та триазинобензотіазину розглядаються окремо.
2. Спектральна характеристика одержаних нових сполук не завжди є повною у відповідності з загальноприйнятими міжнародними стандартами. Так, у роботі відсутні дані ^{13}C ЯМР спектроскопії, елементного аналізу або мас-спектрометрії високого розділення, а для багатьох сполук – навіть і звичайних мас-спектрів. Фізико-хімічні характеристики та методики синтезу сполук **5.1 – 5.6** відсутні взагалі.

3. Деякі із синтезованих сполук (наприклад, **3.4**), імовірно за все, відомі у літературі. У такому випадку, якщо використана методика їх синтезу не містить суттєвих покращень, її не прийнято наводити; замість цього подається посилання на літературне джерело. Це ж стосується фізико-хімічних характеристик.
4. При обговоренні таутомерії триазинобензотіазин-8-карбонової кислоти **4.9** та її амідів (стор. 73–75 дисертаційної роботи) їм приписуються форми **VI** та **VII**, що є похідними структури **I**. Тоді як для карбонової кислоти **4.8** та її амідів стабілізація форм типу **I** (а саме, **IV** та **V**) пояснюється внутрішньомолекулярним водневим зв'язком, з наведених даних незрозуміло, чому форми, що є похідними структур **II** та **III**, відкидаються у випадку **4.9** та її амідів.
5. У роботі продемонстровано субмікромолярний рівень біологічної активності одержаних сполук, що є надзвичайно гарним результатом для первинних хітів. Тим не менш, сучасні лікарські препарати, що використовуються у людському організмі, проявляють наномолярний рівень активності. Непогано було б передбачити напрямки можливої подальшої оптимізації структури одержаних хітів.
6. Хоча одержані сполуки відповідають критеріям Ліпінського, багато з них знаходяться у пограничній області. З іншого боку, відомо, що подальша оптимізація первинних хітів у ліди та далі – у доклінічні кандидати, як правило, супроводжується збільшенням молекулярної маси та ліпофільності. Доцільніше було б проводити оцінку одержаних сполук за більш сучасними критеріями лід-подібності.
7. Результати SAR досліджень було б зручніше подавати у графічному вигляді, з відображенням всіх модифікацій та їх наслідків на структурній формулі речовин. Це суттєво покращило б сприйняття відповідного розділу роботи.
8. При дизайні гібридних сполук, описаних у розділі 5, мало б сенс відштовхуватися від структури найбільш активних сполук, а не найпростішого незаміщеного представника **3.35**.

9. У підписі до рисунків 4.8 та 4.10 присутні відсилання до кольору зображень, хоча вони є чорно-білими. Щоправда, цей недолік виправлено в авторефераті.
10. У роботі відсутній перший узагальнюючий висновок, що згідно «Вимог до оформлення дисертацій та авторефератів дисертацій» (Бюлетень ВАК України, № 9–10, 2011) має містити коротку оцінку стану питання.
11. Оформлення посилань для тез доповідей конференцій в авторефераті не відповідає останнім вимогам ДСТУ.
12. Обсяг автореферату (21 сторінка, 16 сторінок без анотацій та списку публікацій автора) не відповідає нормам для авторефератів кандидатських дисертацій «Вимоги до оформлення дисертацій та авторефератів дисертацій» (Бюлетень ВАК України, № 9–10, 2011) (0.7–0.9 авторського аркуша, що відповідає 18–20 сторінкам). Вихідні дані наведено не на третій, а на четвертій сторінці обкладинки, що також порушує згадані вимоги.
13. В ряді випадків при відображенні структурних формул речовин не вказано атоми гідрогену біля гетероатомів.
14. У роботі наявна певна кількість орфографічних та граматичних помилок («Німетчина» замість «Німеччина», «моно циклічні» замість «моноциклічні», «шіснадцять» замість «шістнадцять», «не розчину» замість «нерозчинну»), особливо це стосується назв хімічних сполук («акридин» замість «акридин», «пері-положення» замість «периположення», «фенотиазин» замість «фенотіазин», «диокси-» замість «діокси-», «фосфодієфірний» замість «фосфодієстерний»), друкарських помилок (невірний формат індексів: «H₂O» чи «K₂CO₃» замість «H₂O» чи «K₂CO₃»), використання символу «*» замість «·» у числах, «2.7*10⁶» замість «2.7·10⁶», «корові гетероцикли», «нітрофталефа кислота»), а також русизмів та суржику («слабопільний зсув», «мостиковий», «бокові ланцюги», «самі сполуки», «розчинность», «калібровочний»), англіцизмів («білдінг-блоки»,

«ligand-base», «корові гетероцикли», «драг-кандидат» та «драг-подібність»), жаргонів («гетеротрицикл», «трицикл», «моноцикл», «трициклічно-біциклічний»).

Наведені вище зауваження носять лише другорядний характер і не впливають на загальну позитивну оцінку дисертаційної роботи Васильченка О. В. Робота є ґрунтовним і завершеним дослідженням в галузі гетероциклічних сполук, що знаходиться на перехресті біоорганічної хімії з суміжними науками – медичної, комп'ютерної, синтетичної та фізичної органічної хімії, а також молекулярної біології.

Таким чином, можна констатувати, що робота «Нові антибактерійні та противірусні сполуки серед ариламідів трициклічних 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 **Васильченко Олександр Володимирович**, без сумніву, заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.10 – біоорганічна хімія.

Офіційний опонент,
доцент кафедри органічної хімії
хімічного факультету Київського
національного університету
імені Тараса Шевченка, к. х. н.

О. О. Григоренко
Григоренко О. О.

ПІДПИС ЗА
ВЧЕННЯ С
КАРАУЛЯ
07.16

