

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

Кандидатська дисертація Васильченка О.В. присвячена одній із актуальних фундаментальних проблем сучасної біоорганічної хімії – створенню нових високоефективних низькомолекулярних біорегуляторів модифікацією відомих біологічно активних сполук.

Саме до таких сполук можна віднести і азотисті гетероцикли, зокрема похідні феназину та його ізостерів, які з часу їх відкриття і до сьогоднішнього дня привертають до себе увагу багатьох дослідників, що обумовлено високою біологічною активністю природних та синтетичних представників цієї гетероциклічної системи. Серед них знайдені препарати, що проявляють високу протипухлинну, антимікробну, фунгіцидну та інші види біологічної активності. І тому актуальність теми дисертаційної роботи не викликає жодного сумніву.

Дисертаційна робота, яка виконувалася в рамках тематичних планів Інституту молекулярної біології і генетики НАН України, характеризується конкретною метою та чітко поставленими завданнями – це синтез нових ариламідів гетероароматичних трициклічних карбонових кислот, як інгібіторів синтезу РНК з антибактерійною та антивірусною дією. Положення та висновки, що сформульовані у дисертації, є науково обґрунтованими, достовірність одержаних результатів підтверджено сучасними спектральними методами та хімічними підходами. Індивідуальність і відповідність структур синтезованих речовин однозначно доведено фізико-хімічними методами аналізу.

Дисертаційна робота (обсягом 155 стор.) складається зі вступу, огляду літератури, матеріалів і методів дослідження, трьох розділів з результатами дослідження, аналізу та узагальнення результатів роботи, висновків, списку цитованої літератури (156 найменувань).

У **першому** розділі (огляд літератури) мова йде про методи синтезу трициклічних гетероциклічних карбонових кислот та їх похідних. Значна увага приділена біологічній активності таких структур, як природнього, так і синтетичного походження. Варто зауважити, що матеріал критично проаналізовано, систематизовано та може бути справочним для хіміків та біологів. В даному розділі наведено також характеристики біологічних мішеней, які застосовувалися у роботі.

У другому розділі описані матеріали та методи дослідження, які використовувалися у роботі, зокрема, процедури дослідження біоактивності синтезованих сполук, а також методики їх синтезу та характеристики.

Третій розділ присвячений синтезу сполук, які застосовувалися в роботі для біологічного тестування. Хотілося би відмітити, що автором розроблено зручні препаративні методи синтезу похідних феназин-1-карбонової кислоти і триазинобензотіазин-6- та 8-триазинобензотіазинкарбонових кислот. В результаті автором отримано 40 нових трициклічних гетероароматичних карбонових кислот та їх ариламідів.

У четвертому та п'ятому розділах представлено дослідження біологічної активності синтезованих сполук. При цьому дисертантом вивчено ряд важливих закономірностей:

- наявність в мета- та пара-положеннях арильного залишку амідів об'ємних замісників, як правило, підвищує інгібіторну активність цих сполук щодо синтезу РНК. Важливим є наявність у цих продуктах трифторометильної групи;
- ариламід триазинобензотіазин-8-карбонових кислот є більш активними інгібіторами транскрипції РНК, ніж амід 8-метилтриазинобензотіазин-6-карбонових кислот;
- похідні 9-метоксифеназин-1-карбонової кислоти проявляють вищу антибактерійну активність у порівнянні з їх 9-метоксианалогами;
- наявність у положенні 9 феназину гідрофобних груп приводить до підвищення противірусної активності досліджуваних сполук.

Загалом, в результаті цих досліджень з 40 нових сполук виявлено 21 ефективний інгібітор синтезу РНК, 18 речовин з антибактерійними властивостями з МІК 4-0.25 мкМ; 8 речовин, що пригнічують реплікацію віруса бичачої вірусної діареї зі значеннями $EC_{50} < 30 \text{ мкМ}$. Варто звернути увагу на показники хіміотерапевтичного індексу цих сполук, так для однієї із них він становить 160, що робить ці речовини привабливими та перспективними для подальших біологічних досліджень.

Важливим висновком, зробленим дисертантом у роботі, є встановлення ймовірного механізму антибактерійної та противірусної дії синтезованих сполук, котрий полягає в інгібуванні РНК-синтезувальних комплексів патогенів.

Звертає увагу те, що дисертант володіє різноплановою експериментальною практикою. Так, він особисто розробив та провів не лише синтез сполук, але й брав безпосередню участь у дослідженнях антимікробних та антивірусних властивостей синтезованих речовин.

Практичне значення одержаних автором результатів полягає у розробці зручних препаративних методів синтезу вихідних реагентів та одержання на їх основі похідних

феназинкарбонових кислот та їх ізостерних аналогів, а також виявленню серед них ефективних противірусних і антибактерійних речовин, котрі можуть бути попередниками терапевтичних препаратів.

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

- підрозділи 2.7 та 2.8 (стор. 51), а також стор. 65-67 повторюються двічі;
- висновки до дисертації носять дещо загальний характер, особливо, що стосується висновків 2 та 3, необхідно їх деталізувати;
- хотілося би почути від автора більш конкретну думку, чим обумовлено вибір як об'єктів дослідження саме *ариламідів* карбонових кислот;
- варто було б автору в дисертаційній роботі провести порівняльну паралель біологічної активності синтезованих похідних феназинкарбонових кислот з похідними триазинобензотіазинкарбонових кислот та з трициклічними гетероароматичними сполуками, що містять фрагмент бензоазолів;
- дещо незвичною є подача матеріалу в роботі. Зокрема, у розділі 2 наведені методики одержання конкретних сполук, а самі схеми синтезу наведені у наступному третьому розділі, що викликає певну незручність в читанні дисертації
- зустрічаються неточності в назвах хімічних структур, не виправлені помилки комп'ютерного набору, яких досить багато.

Зауважу проте, що зауваження не впливають на загальну позитивну оцінку дисертаційної роботи, яка є цілеспрямованим фундаментальним дослідженням та відповідає вимогам, що висуваються до кандидатських дисертацій. Матеріали дисертації викладені у 11 публікаціях, серед яких 6 статей у наукових фахових журналах та 5 тез доповідей на конференціях, які відповідають змісту дисертації. Автореферат адекватно та повною мірою відображає зміст дисертації.

Вважаю, що робота Васильченка О.В. "Нові антибактерійні та противірусні сполуки серед ариламідів трициклічних карбонових кислот" є закінченою науково-дослідною роботою, в якій висвітлено синтез нових похідних трициклічних азагетероциклів та пошук серед них ефективних противірусних та антибактерійних речовин. 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 – Васильченко Олександр Володимирович – 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 НАН України,
завідувач відділу хімії біоактивних
азотовмісних гетероциклічних основ,
доктор хім. наук, професор



Броварець В.С.