

ВІДГУК

офіційного опонента

на дисертаційну роботу Поліш Наталії Володимирівни
на тему «**Біотехнологія композиційних препаратів на основі нових N-
вмісних гетероциклічних похідних 1,4-нафтохінону та біосурфактантів,
властивості і застосування**»,

представлену на здобуття наукового ступеня доктора філософії

у галузі знань 16 «Хімія та біоінженерія» за

спеціальністю 162 «Біотехнології

та біоінженерія»

Актуальність теми дослідження

Представлена до захисту дисертаційна робота Поліш Н. В. присвячена актуальній проблемі – розробленню нових низько токсичних препаратів широкого спектру біологічної активності, екологічно безпечних, економічно доступних. Дисертанткою представлено результати розробки препаратів нового покоління на основі композицій біосурфактантів з аміновмісними гетероциклічними похідними 1,4-нафтохінонів, встановленню їх властивостей та практичного потенціалу.

Варто взяти до уваги, що біологічно активні похідні нафтохінонів входять до складу відомих фармпрепаратів, проте їх використання ускладнюється слабкою водорозчинністю, а відтак – недостатньою біодоступністю. Результати дисертації спрямовано на одержання композицій нових аміновмісних похідних 1,4-нафтохінону з біосурфактантами з підвищеною активністю та можливістю зменшення дози активної субстанції. Рамноліпідні і трегалозоліпідні сурфактанти обрано через їх здатність до солюбілізації малорозчинних речовин, підвищення проникності клітинних мембран, низьку токсичність та екологічну безпечність. Робота Поліш Н.В. відповідає провідним напрямкам сучасної біотехнології та виконувалась у рамках важливих державних програм

кафедри біологічно активних сполук, фармації і біотехнології НУ «Львівська політехніка».

Наукова новизна, теоретичне значення результатів дисертаційних досліджень. Наукова новизна дисертаційних досліджень Н.В. Поліш не викликає сумнівів. Вперше розроблено нові ефективні композиційні препарати на основі речовин з різними механізмами дії: біогенних поверхнево-активних речовин – біосурфактантів з гетероциклічними амінопохідними 1,4-нафтохінону. Авторкою синтезовано понад 52 нових амінопіразоло-, 1,2,4-триазоло-, 1,2,4-триазиновмісних похідних нафтохінонів. Досліджено біологічні властивості нових сполук *in silico*, *in vitro* та *in vivo*, визначено антимікробну, антиоксидантну, антидепресивну, протисудомну активність.

Вперше охарактеризовано фізико-хімічні, а також біологічні властивості композицій гетероциклічних аміновмісних похідних 1,4-нафтохінонів з біосурфактантами.

Практичне значення одержаних результатів. З практичної точки зору, значення дисертації полягає у розробленні методів синтезу похідних 1,4-нафтохінонів з різними біологічно активними фрагментами. Розроблено біотехнологію виробництва композиційних препаратів біосурфактантів-рамноліпідів з аміновмісними гетероциклічними похідними 1,4-нафтохінону, запропоновано апаратурно-технологічні схеми та економіку процесів.

Результати виконання роботи впроваджено у навчальний процес і використовуються у науковій роботі кафедри фармації та технології органічних речовин Українського державного хіміко-технологічного університету і кафедри ТБСФБ НУ «Львівська політехніка». Практичне значення результатів роботи засвідчено патентом України на корисну модель № 147566 від 20.05.2021 та відповідними актами впровадження.

Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій. Достовірність одержаних дисертанткою результатів не викликає сумніву, адже у роботі використано сучасні теоретичні та

експериментальні методи: біотехнологічні, хімічні, фізико-хімічні, аналітичні. Для математичної обробки даних використано сучасні методи, комп'ютерна техніка, що обумовлює одержання достовірних результатів.

Обґрунтованість наукових положень і висновків підтверджується конкретним узгодженням теоретичних й експериментальних результатів.

Дисертацію можна вважати закінченим дослідженням, виконаним на належному науковому рівні та спрямованим на вирішення актуальної проблеми біотехнології. Узагальнені результати роботи пройшли належну апробацію – вони представлені на 20 міжнародних й вітчизняних наукових та науково-практичних конференціях.

Повнота викладу основних результатів дисертації у наукових фахових виданнях. Результати роботи опубліковані у 27 наукових працях, у тому числі 6 статей (з них 3 – у фахових виданнях, 3 у виданнях, що належать до міжнародної наукометричної бази Scopus), а також 1 розділ міжнародної монографії, 20 тез доповідей на українських і міжнародних конференціях, 1 патент України на корисну модель.

Обсяг друкованих робіт і повнота викладу основних результатів відповідають вимогам щодо публікацій основного змісту дисертації на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 162 Біотехнології та біоінженерія.

Структура, зміст та оформлення дисертації. Робота побудована за стандартною схемою у відповідності до чинних вимог, містить: вступ, огляд наукової літератури, матеріали та методи досліджень, результати досліджень із обговореннями, висновки, список використаних автором літературних джерел (183 посилання) та додатки. Дисертацію викладено на 175 сторінках основного тексту, проілюстровано 31 рисунком та 41 таблицею.

Перший розділ дисертації містить літературний огляд статей, монографій та інших джерел, присвячених дослідженню біологічно активних сполук, які володіють високою активністю проти шкідливих мікроорганізмів. Також

висвітлено і охарактеризовано перспективу широкого використання біоПАР (рамноліпіди, трегалозоліпіди) в різних технологіях.

Здійснений дисертанткою аналіз можливих шляхів отримання біологічно активних композицій на основі біосурфактантів дав їй змогу довести актуальність тематики роботи та окреслити перспективні напрямки подальших досліджень.

У розділі 2 наведено матеріали і методи дослідження. Описано методики синтезів рамноліпідів, амінопіразольних та амінопіримідинових похідних нафтохінону, приготування композиційного препарату на основі рамноліпідів і трегалозоліпідів з N-вмісними гетероциклічними похідними 1,4-нафтохінону. Для досліджень одержаних сполук, та композицій дисертантка використовувала наступні хімічні методи: тонкошарова та колонкова хроматографія, інфрачервона, ультрафіолетова, хромато-мас та ядерного магнітного резонансу спектроскопії. З фізико-хімічних методів було використано метод динамічного світлорозсіювання та проведено вимірювання поверхневого натягу композицій. Описано дослідження біологічних та фармакологічних властивостей індивідуальних речовин та їх композицій. Використані матеріали та обладнання, були спрямовані на вирішення мети і завдань, поставлених у дисертаційній роботі.

У розділі 3 представлено результати досліджень, спрямованих на одержання та вивчення фізико-хімічних властивостей N-вмісних гетероциклічних похідних 1,4-нафтохінону та їх композиційних препаратів з біосурфактантами. Дисертанткою синтезовано 52 нові сполуки, структура яких містить фрагменти 1,4-нафтохінону та амінопіразолу (амінопіримідину, 1,2,4-триазину, 1,2,4-триазолу). За реакцією нуклеофільного заміщення отримано аміновмісні гетероциклічні похідні 1,4-нафтохінону з амінопіразолами, визначено раціональні умови, реакцією 1,4-нафтохінону з похідними триазину і триазолу отримано 2-((2-(6-арил-5-оксо-2,5-дигідро-1,2,4-триазин-3-іл)феніл)аміно)нафтален-1,4-діони та 2-((2-(3-арил-1H-1,2,4-триазол-5-

іл)феніл)аміно)нафтален-1,4-діони лінійної будови. Розроблено композиції біосурфактантів з аміновмісними гетероциклічними похідними 1,4-нафтохінону

Розділ 4 присвячено розробці технології композицій рамноліпідів з N-вмісними гетероциклічними похідними 1,4-нафтохінону

У розділі 5 наведено результати дослідження біологічної активності синтезованих аміновмісних гетероциклічних похідних 1,4-нафтохінону та композиційних препаратів з біосурфактантами.

Загальні висновки по дисертації відповідають її змісту, конкретно і логічно підсумовують основні наукові результати.

Зміст анотації цілком відповідає змісту дисертації і достатньо повно відображує основні положення дослідження.

Зауваження, питання, рекомендації. Загальна оцінка представленої роботи є цілком позитивною. Проте необхідно відзначити низку питань, зауважень та рекомендацій щодо дисертації та анотації:

1. У розділі 1 при описі біогенних поверхнево-активних речовин варто було навести більше посилань на відповідну новітню літературу.

2. В анотації на стор. 4 вказано, що за даними УФ-спектрів для композицій рамноліпідів з 2-((2-(5-(2-бромфеніл)-1H-1,2,4-триазол)-3-іл)феніл)аміно)-3-гідроксинафтален-1,4-діоном та 2-хлоро-3-((3-(n-толіл)-1H-піразол-5-іл)аміно)нафтален-1,4-діоном у діапазоні 200-700 нм, спостерігається гіпсохромний зсув на 20 та 40 нм, проте дисертантка не вказала відносно спектрів яких речовин і висот яких піків спостерігається гіпсохромний зсув.

3. В анотації на стор. 5 стверджується, що одержані результати вказують на комбіновану та пролонговану дію синтезованих сполук на центральну нервову систему, проте приводяться дані щодо антидепресивної дії лише для індивідуальних речовин. Також зроблено висновок щодо антидепресивної дії 2-хлоро-3-(1-метил-1H-піразол-3-іл)аміно)нафтален-1,4-діону «тривалість плавання збільшилась до 16,0 с в порівнянні з контролем амітриптиліном, а для (2-(6-R-5-оксо-2,5-дигідро-1,2,4-триазин-3-іл)феніл)аміно)нафтален-1,4-діонів

активність була на рівні контролю – 10,7 с і 12,3 с». В той же час, хоча у підрозділі 5.2.1 описано, що контрольна група тварин отримувала амітриптилін, а в табл. 5.2 вказано значення, отримані для контролю – 95,0, а для амітриптиліну – 25,7 с.

4. В анотації на стор. 6 після твердження: «підвищилась фунгіцидна активність композиції 2-хлоро-3-((1-метил-1*H*-піразол-3-іл)аміно)нафтален-1,4-діону з трегалозоліпідами щодо *C. tenuis*: МІК=7,8:7,8 мкг/мл, МФК=15,6:15,6 мкг/мл» не вказана для порівняння активність індивідуальної речовини. Немає розшифрування скорочень *A. niger* та *C. tenuis*.

5. У підрозділі 2.6.3, на стор. 61-62 при визначенні антидепресивної активності описано: «Tween 80/водна емульсія була використана як контроль (100 мг/кг), амітриптилін (20 мг/кг, пероорально) застосовували як препарат порівняння», що не відповідає опису в анотації на стор. 5 «в порівнянні з контролем амітриптиліном».

6. У підрозділі 3.4.1 на рис. 3.7, 3.8 доцільно було би позначати ізотерми поверхневого натягу індивідуальних речовин однаковими кольорами, а ізотерми поверхневого натягу композицій іншими, також однаковими кольорами.

8. У підрозділі 4.3.1, на стор. 110 при описі технологічного процесу одержання 2-хлоро-3-((3-(*p*-толіл)-1*H*-піразол-5-іл)аміно)нафтален-1,4-діону (3.11) не вказано про перемішування суміші під час реакції.

10. У підрозділі 5.2.2, на стор. 134 в підпису до рис. 5.1. 5.2. є пояснення * $p < 0,05$ і ** $p < 0,01$ порівняно з вальпроєвою кислотою, проте на рисунку таких позначень*, ** немає. Також на стор. 136 бажано вказати дозу, що застосовували при обробленні синтезованими сполуками мишей при аналізі протисудомної дії за методом MES.

11. У роботі зустрічаються граматичні, стилістичні, механічні помилки, а також деякі невдалі вирази.

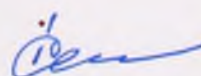
Проте більшість з наведених зауважень і запитань мають дискусійний характер, не впливають на загальну позитивну оцінку дисертаційної роботи Поліш Н.В., не зменшують її наукової та практичної цінності.

Висновок

Дисертаційна робота Поліш Наталії Володимирівни «Біотехнологія композиційних препаратів на основі нових N-вмісних гетероциклічних похідних 1,4-нафтохінону та біосурфактантів, властивості і застосування» повністю відповідає вимогам МОН України, які висуваються до дисертацій на здобуття наукового ступеня доктора філософії. Вона є завершеною працею, в якій отримані нові результати, що вирішують важливу науково-прикладну проблему створення перспективних продуктів з широким спектром біологічної активності. Тому вважаю, що авторка дисертаційного дослідження Поліш Наталія Володимирівна заслуговує присвоєння їй наукового ступеня доктора філософії у галузі знань 16 «Хімія та біоінженерія» за спеціальністю 162 «Біотехнології та біоінженерія».

Офіційний опонент

кандидат технічних наук, старший науковий співробітник
старший дослідник відділу хімії і біотехнології ГК
Відділення фізико-хімії горючих копалин ІнФОВ
ім. Л.М. Литвиненка НАН України



I.V. Семенюк

Підпис к.т.н., ст. досл. Семенюка Ігоря Васильовича підтверджую

Учений секретар Відділення
фізико-хімії горючих копалин
ІнФОВ ім. Л. М. Литвиненка НАН України
кандидат хім. наук, старший дослідник



Л.І. Базиляк