

## Відгук

офіційного опонента на дисертаційну роботу

**Занози Світлани Олександрівни**

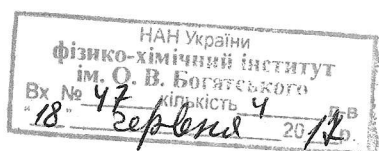
**«4,4'-Дизаміщені біфеніли та їх аналоги. Синтез, протівірусні властивості, індукція інтерферону, афінитет до ДНК»**, що представлена на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.10 – біоорганічна хімія

Дисертаційна робота Занози Світлани Олександрівни присвячена синтезу та встановленню зв'язку структура–властивості в ряду похідних 4,4'-дигідроксибіфенілу. Дана мета є актуальною з огляду на важливість розробки вітчизняних неспецифічних полімодальних протівірусних препаратів для боротьби з інфекціями. Гострота цієї проблеми не викликає сумнівів.

В оглядовій частині роботи розглянуто особливості будови та синтезу біфенілів, їх хімічні та фармакологічні властивості. На багатьох прикладах проілюстрована синтетична доступність похідних біфенілу, простежено можливі мішені та механізми реалізації протівірусної та імунотулюючої активності, розглянуто питання потенційної мутагенності та канцерогенності. В роботі встановлено, що похідним 4,4'-дигідроксибіфенілу притаманна висока протівірусна активність, низька чи помірна цитотоксичність, відсутня здатність до активування чи пригнічування запалення. Основний внесок в здатність до гемолізу 4,4'-біс-( $\omega$ -аміноалкокси)-біфенілів з різною довжиною вуглеводневого ланцюга відіграє довжина останнього. Встановлено нездатність до інтеркаляції у ДНК похідних 4,4'-дигідроксибіфенілу, що говорить на користь іншого від аміксину способу їхньої взаємодії з ДНК. Все зазначене дає підставу вважати дані сполуки перспективними для подальшого розширеного дослідження їх біологічних властивостей.

На мій погляд, найбільш цінними результатами, які отримано особисто автором, є наступні:

- Вдосконалено методи синтезу похідних 4,4'-дигідроксибіфенілу, бензидину та гідроксифенілімінометилфенолу.
- Отримано рівняння, яке здатне прогнозувати константу асоціації двоосновних 4,4'-заміщених біфенілів з ДНК, виходячи зі значення скорінг-функції, отриманої в результаті докінгу.



- Виявлено сполуку-лідера, якій є притаманними терапевтичний індекс, вищий за терапевтичний індекс аміксину, низька цитотоксичність, висока противірусна активність, індукція інтерферону, відсутність здатності активувати запалення, що робить її перспективною для подальших досліджень як противірусний препарат.

Слід зазначити, що в дисертації зустрічається ряд невдалих виразів та описок, але це ніяким чином не зменшує загального позитивного враження від роботи:

- 1) синтезованих низок сполук (стор. 2, 20) → синтезованих рядів сполук
- 2) в розчині в диметилформаміді (стор. 3) → в розчині диметилформаміду
- 3) виявилась від низької до помірною (стор. 5) → виявилась від низької до помірної
- 4) що вказує на перспективності подальших досліджень (стор. 5) → що вказує на перспективність подальших досліджень
- 5) ароматичних вуглеводородів (стор. 24) → ароматичних вуглеводнів
- 6) Похідні 4,4'-дигідроксибіфенілу виявили цитотоксичну дію проти клітин SK-Br3 людські лінії клітин раку молочної залози (стор. 30) → Похідні 4,4'-дигідроксибіфенілу виявили цитотоксичну дію проти клітин SK-Br3 раку молочної залози
- 7) в розчині в нітробензолі (стор. 33) → в розчині нітробензолу
- 8) В табл. 2.1 на стор 45 в багатьох формулах замість N, більш коректно було б зазначити NH.
- 9) спостерігаються сигнали від всіх углеродів (стор 51) → спостерігаються сигнали всіх ядер Карбону
- 10) м.д. (стор. 51, 54, 55, 57-59, 98-114) → м.ч. (так, як вказано на стор. 17 у Списку скорочень та умовних позначень)
- 11) Протони представлені невирішеним триплетом (стор. 57) → Протони представлені нерозділеним триплетом
- 12) Взагалі синтезовано 63 нових... (стор. 59) → Загалом синтезовано 63 нових...
- 13) 3.1 Гемолітичні властивості похідних біфенілу похідних біфенілу (стор. 15, 60) → 3.1 Гемолітичні властивості похідних біфенілу
- 14) в дослідженій низці сполук (стор. 62) → в дослідженому ряду сполук
- 15) Таким чином, в низці 4,4'-біс-( $\omega$ -аміноалкокси)біфенілів (стор. 63) → Таким чином, в ряду 4,4'-біс-( $\omega$ -аміноалкокси)біфенілів
- 16) Різниця токсичності маргінальних членів низки (стор. 64) → Різниця токсичності окремих членів ряду

- 17) практично во всіх випадках (стор. 66) → практично у всіх випадках
- 18) для подальшої оцінки зв'язування (стор. 93) → для подальшої оцінки зв'язування
- 19) найбільш перспективні в цій низці (стор. 123) → найбільш перспективні в цьому ряду.

Також, по роботі є такі зауваження, запитання та пропозиції:

- 1) стор. 5, 22, 88, 90-92. Встановлена значуща кореляція між константою зв'язування з ДНК та скорінг-функцією для послідовності d(CSPICSP)<sub>2</sub>. Якщо це не є якась загальновідома послідовність, можливо, короткі відомості про неї слід було б зазначити у списку скорочень та умовних позначень на стор. 17.
- 2) На стор. 14 (зміст) назва всього розділу 1 (Похідні біфенілу як біологічно активні сполуки) повністю співпадає з назвою підпункту цього ж розділу, а саме п.п. 1.1.2. Можливо, слід було б уникати повторної назви, або ж назвати весь розділ 1 (огляд літератури) по іншому.
- 3) На стор. 41-43 чотири рази зустрічається однакова фраза «найбільш інтенсивним є пік із  $m/z = 186$ , що відповідає відщепленню обох бокових груп за рахунок розриву зв'язку PhO-C» Зрозуміло, що ця особливість мас-спектрального розкладу біфенілів є загальною для всієї групи досліджених вихідних сполук, її доцільно було б зазначити один раз.
- 4) На рис 2.12 (стор. 52) автор приводить п'ятистадійну схему синтезу амідів 2,2'-[біфеніл-4,4'-біс(окси)]оцтової кислоти. Відомо, що метилові естери здатні на пряму взаємодіяти з первинними амінами, утворюючи при цьому відповідні амід в одну стадію. Чи випробувано автором для синтезу цільових амідів таку або подібну до неї процедуру? Загальна довжина такого маршруту (у разі, якщо він працює в цьому конкретному випадку) склала б всього 2 стадії.
- 5) Одним із досліджуваних у роботі видів біологічної дії синтезованих сполук є противірусна активність (п.п. 3.3 дисертації). Відомо, що багато похідних амінів ряду норборнану та особливо адамантану (Дейтифорин, Амантадин, Ремантадин тощо) мають виражену і високу противірусну дію (див. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 3516). Чи не було б доцільно провести синтез деяких біфенілів, які мали б зазначені каркасні фрагменти у складі термінальної аміногрупи з метою підвищення вірогідності прояву такими сполуками саме противірусної активності? На стор. 69-70 вказано, що «у випадку противірусної активності будова термінальної аміногрупи є незначущим чинником». Можливо, ця закономірність стосується лише вибраних амінів, а уведення поліциклічних каркасних фрагментів та зменшення довжини ланцюга надасть кращі результати?

б) В експериментальній частині (стор. 95-121) одиниця об'єму подана як в «мл», так і «см<sup>3</sup>», слід було б дотримуватись однієї одиниці виміру.

Представлені зауваження не мають кваліфікаційного характеру. Робота виконана на сучасному рівні з використанням широкого комплексу фізико-хімічних і фізичних методів дослідження. Дисертація логічно побудована та детально викладена, достовірність отриманих результатів не викликає сумнівів. Сформульовані наукові положення і висновки знайшли відображення у 13 наукових працях. Публікації і автореферат об'єктивно і достатньою мірою відображають зміст роботи.

Детальне ознайомлення з результатами дисертації Занози С.О. дозволяє оцінити її як закінчене дослідження, що має суттєву наукову новизну та практичну значимість. Представлена робота як за формальними ознаками, так і по суті повністю відповідає вимогам, які висуваються до кандидатських дисертацій, визначених «Порядком присудження наукових ступенів» (п.п. 11-13), затвердженим постановою КМУ №567 від 24 липня 2013 р., а її автор, Заноза Світлана Олександрівна, заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.10 – біоорганічна хімія.

Завідувач НДЛ теоретичних та прикладних  
проблем хімії кафедри органічної хімії  
Дніпропетровського національного  
університету ім. Олеся Гончара, к.х.н., с.н.с.

Пальчиков В.О.

