

РЕЦЕНЗІЯ

офіційного рецензента кандидата біологічних наук Козак Марії Романівни, старшого наукового співробітника лабораторії молекулярної біології та клінічної біохімії Інституту біології тварин НААН, на дисертаційну роботу **Любас Наталії Миронівни** на тему «**Антимікробна та біохімічна дія сульфуровмісних синтетичних сполук на окремі ланки метаболізму в організмі щурів**» на здобуття освітньо-наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 091 «Біологія», галузь знань 09 «Біологія», що подана в разову спеціалізовану вчену раду ДФ 35.368.005 Інституту біології тварин НААН

1. Актуальність теми дисертаційного дослідження.

Сульфуровмісні сполуки є важливими і широко використовуваними органічними молекулами, що мають потенціал застосування як лікарські препарати для боротьби з багатьма хворобами. У даний час на ринку доступно понад 150 схвалених FDA сполук з терапевтичною дією на основі сірки, які використовуються для лікування різних типів захворювань. Проте, прогрес у розвитку антибіотикорезистентності і поява нових стійких штамів мікроорганізмів вимагають пошуку нових ефективних медичних препаратів. Розробка нових нетоксичних, недорогих і високоактивних аналогів сульфаніламідів є актуальною темою досліджень у медичній хімії.

У дисертації Любас Н. М. доведено антимікробні властивості синтетичних тіосульфоестерів S-етил-4-амінобензентіосульфонату (ЕТС), S-аліл-4-амінобензентіосульфонату (АТС) і S-аліл-4-ацетиламінобензентіосульфонату (ААТС) щодо 5 референтних штамів тест-мікроорганізмів *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Mycobacterium luteum*, *Candida tenuis* та *Aspergillus niger*.

Проведені Любас Н. М. дослідження впливу S-естерів тіосульфокислот *in vivo* доводять їхню низьку токсичність. Водночас, отримані результати показують різну дію S-естерів тіосульфокислот на метаболізм щурів. Дисертантка припускає, що S-естери тіосульфокислот можна застосувати для захисту кормів від патогенів за їх виробництва та зберігання.

2. Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна робота виконувалась у лабораторії біохімії адаптації та онтогенезу тварин Інститут біології тварин НААН в межах науково-дослідних програм за завданнями «Вивчити фізіолого-біохімічні механізми дії біологічно активних речовин на метаболічні процеси в організмі тварин» (Державний

реєстраційний номер – 0116U001413) та «Дослідити адаптивні та метаболічні процеси в організмі тварин за дії біологічно активних речовин різного походження» (Державний реєстраційний номер – 01214109057).

3. Ступінь обґрунтування основних положень і висновків сформульованих у дисертації, їх достовірність.

Дисертаційна робота виконана на відповідному методичному рівні. У роботі застосовано хімічні, біохімічні, мікробіологічні та статистичні методи аналізу. Дослідження виконані *in vitro* та *in vivo*. Автор обґрунтовано виконує початкові дослідження на мікроорганізмах для відбору найбільш ефективних сполук, які в подальшому використовує для вивчення їхнього впливу на щурах. Вважаю, що вибір методів та схеми дослідження є повністю обґрунтованим. Обрані методи є сучасними, інформативними та повністю достатніми для досягнення поставленої мети та виконання визначених завдань. Результати досліджень проілюстровано статистично опрацьованими даними, що підтверджує обґрунтованість та достовірність основних положень і висновків сформульованих у дисертації та полегшує сприйняття матеріалу. Аналіз та обговорення отриманих результатів дозволили дисертантці сформулювати основні положення та висновки, які відповідають змісту роботи і отриманим результатам.

4. Наукова новизна досліджень та отриманих результатів.

Дисертаційна робота Любас Н.М. містить нові обґрунтовані результати. Зокрема, для проведення досліджень було створено нові сполуки S-естерів тіосульфокислот. За допомогою досліджень *in vitro* вперше встановлено високі антимікробні властивості S-етил-4-амінобензентіосульффонату (ЕТС), S-аліл-4-амінобензентіосуль-фонату (АТС), S-аліл-4-ацетиламінобензен-тіосульффонату (ААТС) по відношенню до штамів мікроорганізмів *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Mycobacterium luteum*, *Candida tenuis*, *Aspergillus niger*, що дозволило віднести досліджувані тіосульфоестери до перспективних антимікробних речовин. Також вперше показано високу радикал-поглинальну активність S-аліл-4-амінобензентіосульффонату.

Любас Н.М. вперше доводить, що S-естери тіосульфокислот у дозах 100 і 50 мг/кг є ефективними регуляторами стану про/антиоксидантної системи та окремих ланок білкового і ліпідного обмінів в організмі тварин.

5. Теоретичне та практичне значення роботи й впровадження отриманих результатів.

Результати дисертаційної роботи Любас Н.М. роблять вагомий внесок у пошук і дослідження нових сполук з протимікробними властивостями, що доповнює зусилля вчених у боротьбі з антимікробною резистентністю. Автор пропонує застосування S-естерів тіосульфокислот як антимікробних речовин для захисту кормів від контамінації їх грибами, а також з метою регуляції метаболічних процесів в організмі тварин.

Дана робота має практичну і теоретичну цінність як в галузі біології, так і хімії з фармакологією, оскільки показує важливість вивчення взаємозв'язку між хімічною структурою сполуки і її біологічною активністю.

Результати досліджень Любас Н.М. впроваджені у навчальний процес та науково-дослідну роботу кафедри технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології Інституту хімії та хімічних технологій Національного університету «Львівська політехніка».

6. Повнота викладу матеріалу дисертації в опублікованих працях.

Результати досліджень опубліковані у 21 науковій праці, з яких 5 статей у наукових фахових виданнях (3 у виданнях, що входять до наукометричних баз Web of Science і Scopus), 16 тез доповідей у матеріалах наукових конференцій. Усі наукові праці повністю відображають результати й основні положення дисертації Любас Н.М. Матеріали дисертаційної роботи оприлюднено й обговорено на достатній кількості наукових конференцій.

7. Обсяг та структура роботи, оцінка змісту дисертації та її завершеність.

Дисертація містить усі розділи, передбачені вимогами до оформлення дисертації згідно з Наказом МОН України «Про затвердження вимог до оформлення дисертації» від 12.01.2017 року № 40, а також у відповідності з Постановою Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 року № 44.

Дисертація складається з анотації, вступу, чотирьох розділів, висновків, списку використаних джерел інформації та додатків. Загальний обсяг дисертації 188 сторінок.

В анотації узагальнено отримані результати наукових досліджень, наведено ключові слова. Наукові праці, у яких опубліковані основні результати дисертації наведено після анотації англійською мовою.

У вступі обґрунтовано актуальність обраного напрямку досліджень, зв'язок роботи з науковими програмами та завданнями, сформульовано мету роботи та наведено завдання, об'єкт і предмет досліджень, перелічено застосовані методи досліджень, описано наукову новизну, практичне значення та впровадження отриманих результатів, висвітлено особистий внесок здобувача і апробацію результатів дисертації.

У першому розділі дисертації викладено огляд літературних джерел за тематикою дисертаційного дослідження, розглянуто хімічні і відомі біологічні властивості S-естерів тіосульфокислот. Також розглянуто особливості протікання окремих шляхів білкового та ліпідного обміну за дії S-естерів тіосульфокислот. Наведено особливості функціонування антиоксидантної системи за дії цих сполук. Описано механізми впливу S-естерів тіосульфокислот на мікроорганізми та окремі ланки метаболізму тварин.

У другому розділі наведено використані у дисертаційній роботі експериментальні методи. Також детально описано схеми досліджень *in vitro* та *in vivo*. Усі маніпуляції з тваринами виконано відповідно до законодавства і дозволу біотичної експертизи Інституту біології тварин НААН (протокол №82 від 20 грудня 2019 р.).

У третьому розділі наведено результати власних досліджень та їх обговорення. У підрозділі 3.1 наведено результати досліджень *in vitro*. Описано антимікробну, радикалпоглинальну та антиоксидантну дію естерів тіосульфокислот. Обґрунтовано вибір сполук ЕТС, АТС, ААТС для досліджень *in vivo*. У підрозділі 3.2. охарактеризовано вплив вибраних естерів тіосульфокислот: ЕТС, АТС, ААТС на показники пероксидного окиснення ліпідів та антиоксидантної системи в крові щурів. У підрозділі 3.3. наведені результати дії ЕТС, АТС та ААТС на вміст продуктів пероксидного окиснення ліпідів та активність ензимів антиоксидантної системи у тканинах щурів. У підрозділі 3.4. описано біохімічні особливості дії ЕТС, АТС та ААТС в дозах 50 і 100 мг/кг маси тіла на окремі показники білкового обміну в крові щурів. На підставі отриманих експериментальних даних авторка виявила вплив досліджуваних сполук на концентрацію загального білка в плазмі крові та зниження сечовини - кінцевого продукту їх розпаду. У підрозділі 3.5. показано біохімічні особливості дії ЕТС, АТС та ААТС в дозах 50 і 100 мг/кг маси тіла на вміст загальних ліпідів та окремих їх фракцій у плазмі крові щурів. Дисертантка виявила вірогідне зниження концентрації триацилгліцеролів у крові тварин дослідних груп, що може вказувати на їх розпад та пригнічення їх ресинтезу.

У четвертому розділі наведено аналіз та узагальнення результатів дослідження. Авторка порівнює властивості відомих природних та синтетичних

S-естерів тіосульфокислот. Любас Н. М. наводить власні результати досліджень дії S-естерів тіосульфокислот та порівнює їх властивості з вже відомими сполуками. Дисертантка показує взаємозв'язок будови та біологічної дії тіосульфоестерів, що доцільно використовувати для цілеспрямованого синтезу нових біологічно активних сполук, що будуть володіти комплексом заданих властивостей.

Висновки дисертації сформульовані на основі одержаних результатів. Проте, досліджень з обробки кормів S-естерами тіосульфокислот для їхнього захисту від патогенних мікроорганізмів не було проведено. Тому не варто наводити цього твердження у висновку, достатньо в обговоренні.

8. Дані про відсутність текстових запозичень та порушень академічної доброчесності.

У дисертації та наукових публікаціях Любас Н.М. відсутні порушення академічної доброчесності.

9. Зауваження і побажання щодо змісту та оформлення дисертації.

1. Рис. 1.4. *Метаболізм арахідонової кислоти* низької якості.
2. У підписі до Рис. 1.6. *Вплив аліцину на еукаріотичну клітину* варто навести розшифрування використаних скорочень.
3. До рис. 1.10. *Схема перетворення γ -глутамілцистеїну у сульфуровмісні сполуки часнику* відсутнє посилання на джерело літератури.
4. Чим обумовлене зростання активності каталази у нирках щурів за дії ЕТС у дозі 50 мг/кг та відсутність змін за застосування цієї сполуки у дозі 100 мг/кг?
5. На ст. 124 написано «Отримані результати свідчать, що активність ензиму, який контролює етерифікацію холестеролу — лецитин(фосфатидилхолін)-холестерол-ацилтрансфераза є низькою в крові тварин дослідних груп. Вважаю, що це некоректно, адже не було експериментально визначено активності цього ензиму у даному дисертаційному дослідженні.

Висловлені недоліки не впливають на позитивну оцінку дисертації Любас Н.М., мають переважно рекомендаційний характер і можуть бути предметом майбутніх досліджень.

10. Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.

Дисертаційна робота Любас Наталії Миронівни «Антимікробна та біохімічна дія сульфуровмісних синтетичних сполук на окремі ланки метаболізму в організмі щурів» за обсягом проведених досліджень, актуальністю, науковою новизною, практичним значенням одержаних досліджень та висновків відповідає вимогам «Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. №44, а її автор, Любас Наталія Миронівна, заслуговує на присудження ступеня доктора філософії за спеціальністю 091 «Біологія», галузь знань 09 «Біологія».

Рецензент:

старший науковий співробітник
лабораторії молекулярної біології та клінічної біохімії
Інституту біології тварин НААН,
кандидат біологічних наук

Козак М.Р.

Підпис к.б.н Козак М. Р. засвідчую
Вчений секретар Інституту біології
тварин НААН, к.с.-г.н., с.н.с.

Смолянінова О.О.

