

В І Д Г У К
офіційного опонента, доктора технічних наук
Голуб Наталії Борисівни
на дисертаційну роботу Поліш Наталії Володимирівни
«Біотехнологія композиційних препаратів на основі нових N-вмісних
гетероциклічних похідних 1,4-нафтохінону та біосурфактантів, властивості і
застосування»,
подану на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань
16 «Хімічна та біоінженерія» та спеціальності 162 «Біотехнології та
біоінженерія»

Актуальність теми дисертаційної роботи полягає в розробці технологій нових композиційних препаратів на основі біогенних поверхнево-активних речовин мікробного походження рамноліпідів та трегалозоліпідів з гетероциклічними амінопохідними нафтохінонів. Такі комплекси дають змогу розширити спектр біологічної активності, мають низьку токсичність та є безпечними для довкілля.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота складається з вступу, 5 розділів, висновків, списку використаних джерел (183 найменування), 3 додатків. Загальний обсяг дисертаційної роботи - 205 сторінок, містить 31 рисунок і 41 таблиць.

У вступі обґрунтовано актуальність проблеми, сформульовано мету та завдання досліджень, висвітлено наукову новизну та практичне значення результатів роботи, особистий внесок автора.

У першому розділі узагальнено літературні дані щодо існуючих композиційних препаратів на основі поверхнево активних речовин, що одержані біологічним шляхом. Показано їх застосування в різних галузях промисловості, сільського господарства, ветеринарії та медицині. Обґрунтовано використання біосурфактантів як речовин, що знижують поверхневий натяг розчинів, мають емульгувальну здатність, збільшують проникність клітинних мембран, підсилюють дію інших речовин при сумісному використанні. Дана класифікація юілсурфактантів за будовою та мікробним походженням.

В деталях проаналізовано структуру поверхнево-активних сполук бактерій роду *Pseudomonas*, *Rhodococcus*, *Mycobacterium*, *Arthrobacter*, *Gordonia*, та їх фізико-хімічні властивості та можливі сфери застосування. Наведено особливості синтезу N-вмісних гетероциклів на основі 1,4-нафтохінонів, амінопіразолів, 1,2,4-триазинів і 1,2,4-триазолів та показано їх застосування як лікарських засобів. Показано актуальність використання поєднання в одній молекулярній структурі хіноїдного і гетероциклічного фрагментів для отримання ними високої біологічної активності. Тобто таке поєднання може стати підґрунтям для створення нових за хімічною будовою, малотоксичних, високоефективних лікарських засобів. Але дослідження піразоло-, 1,2,4-триазоло- та 1,2,4-триазиновмісних похідних 1,4-нафтохінону у науковій літературі майже відсутнє, що підтверджує необхідність проведення досліджень вказаних препаратів.

У другому розділі визначені об'єкти та методи дослідження. Надано культуральне середовище для вирощування штама *Pseudomonas* sp. PS-17 для отримання рамноліпідів та фрагмент технологічної схеми виробництва ПАР. Запропоновано методику синтезу амінопіразольних похідних нафтохінону (3.6–3.8, 3.11), амінопіримідинових похідних нафтохінону (3.9–3.10) та інших похідних нафтохінону та нафтален-діонів. Надано методику утворення композиційного препарату на основі рамноліпідів і трегалозоліпідів з N-вмісними гетероциклічними похідними 1,4-нафтохінону.

Під час виконання дисертаційної роботи використовували загальноприйняті, стандартні методи досліджень, які в сукупності забезпечували виконання поставлених задач, а саме: хроматографію, інфрачервону та ультрафіолетову спектроскопію, ядерний магнітний резонанс та інші фізико-хімічні методи. Також були використані біологічні методи дослідження на тваринах та тест-культурах бактерій: *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Mycobacterium luteum* та грибів: *Candida tenuis*, *Aspergillus niger*.

У третьому розділі наведено результати дослідження та визначено раціональні параметри синтезу біологічно активних сполук похідних амінопіразольних та амінопіримідинових похідних 1,4-нафтохінону, хінонів з бінуклеофілами,

Наведено результати досліджень фізико-хімічних властивосте одержаних композицій рамноліпідних біоПАР з аміновмісними гетероциклічними похідними 1,4-нафтохінону. Показано, що при утворенні комплексів знижується поверхневий натяг. Утворюється міцели, розмір яких залежить від структури мікробних ПАР.

У четвертому розділі запропоновано технологію виробництва нових композицій бісурфактантів рамноліпідів з синтезованими гетероциклічними аміновмісними похідними 1,4-нафтохінону. Наведено розрахунок матеріалів для отримання 1 кг 2-хлоро-3-((3-(*n*-толіл)-1H-піразол-5-іл) аміно) нафтален-1,4-діону та розрахунок собівартості продукту. Також надано економічну ефективність технології культивування *Pseudomonas* sp. PS-17 та одержання компонентів композицій бісурфактантів з похідними нафтохінону.

У п'ятому розділі наведено результати комп'ютерного прогнозування *in silico* щодо перспективності володіння синтезованими похідними нафтохінону біологічною активністю. Спрогнозовано гостру токсичність одержаних сполук. Встановлено як для похідних нафтохінону, так і для композицій їх з бісурфактантами антидепресивну, протисудомну, протимікробну, антиоксидантну активність та порівняно з існуючими препаратами.

Повнота викладу основних положень дисертації в опублікованих працях. За матеріалами дисертації опубліковано 28 праць: 6 статей (1 стаття у періодичному науковому фаховому виданні держави, яка входить до Організації економічного співробітництва та розвитку та Європейського Союзу; 2 статті у наукових виданнях, включених до переліку наукових фахових видань України за спеціальністю 162 біотехнології та біоінженерія, патент України на корисну модель, 1 розділ у монографії, 20 тез доповідей.

Що стосується особистого внеску здобувача у матеріали публікацій, то дисертант приймав участь в аналізі літературних джерел та результатів експерименту, проведенні експериментальних досліджень та обробці результатів, підготовці статей до друку.

Ступінь обґрунтованості та достовірність основних висновків та результатів. Обґрунтованість та достовірність результатів і висновків базується на

їх апробації на наукових конференціях та застосуванні для аналізу сучасних методів дослідження.

Наукова новизна роботи полягає в розробці композиційних препаратів на основі речовин з різними механізмами дії – біосурфактантів і нових гетероциклічних амінопохідних 1,4-нафтохінону з високою біологічною активністю.

Вперше розроблено методи синтезу, встановлено закономірності перебігу взаємодії 1,4-нафтохінону, 2,3-дихлоро-1,4-нафтохінону у реакціях нуклеофільного та електрофільного заміщення, циклоприєднання із піразольними, 1,2,4- триазольними, 1,2,4- триазиновими та піридиновими фрагментами.

Проведено *in silico*, *in vitro* та *in vivo* дослідження біологічної активності синтезованих сполук та їх композицій з біосурфактантами, визначено їх антимікробну, антиоксидантну, антидепресивну, протисудомну активності.

Практичне значення одержаних результатів.

Запропоновано методики одержання похідних 1,4-нафтохінонів з різними біологічно активними фрагментами. Розроблено технологію виробництва композиційних препаратів рамноліпідних і трегалозоліпідних біосурфактантів з біологічно активними гетероциклічними аміновмісними похідними 1,4-нафтохінону, апаратурно-технологічні схеми, здійснено економічні розрахунки.

Результати роботи використовуються у навчальному процесі. Практична цінність одержаних результатів дослідження підтверджена патентом України на корисну модель № 147566 від 20.05.2021 та засвідчена Актом впровадження на ТОВ «Компанія універсальні технології» від 06.06.2022.

Зауваження до дисертаційної роботи

1. Підпис до рис.2.2 не відповідає малюнку, оскільки на рис наведено фрагмент схеми без параметрів, що не є технологічною схемою процесу. Відсутні стадії ТП 4.3, та ТП 4.4, на які направляються продукти, що одержані на попередніх стадіях. Також не має пояснення щодо стадії вирощування ПС, оскільки таке позначення використовується для поживного середовища.

2. Матеріальний баланс процесу отримання композицій на основі біоПАР та 2-хлоро-3-((3-(*n*-толіл)-1H-піразол-5-іл)аміно)нафтален-1,4-діону **3.11** та розрахунок собівартості потрібно було навести у додатках.

3. В описі технологічного процесу одержання композицій на основі рамноліпиду та 2-хлоро-3-((3-(*p*-толіл)-1H-піразол-5-іл)аміно)нафтален-1,4-діону відсутні деякі параметри: швидкість перемішування в першому реакторі, «поступово додають розчин» (є параметр швидкості подачі). Також не дано пояснення навіщо витримувати 2-хлоро-3-((3-(*p*-толіл)-1H-піразол-5-іл)аміно)нафтален-1,4-діон протягом 2 годин при температурі 78⁰C перед його подачею до другого реактора.

4. Технологічний опис процесу не відповідає блок схемі, що наведена на рис. 4.1. оскільки в блок схемі наведено, що при отримання композиційного матеріалу використовують стадію нагрівання після змішування та охолодження. В описі технологічного процесу змішування відбувається за кімнатної температури.

5. У підрозділі 4.4.1 в розрахунку собівартості наводиться процес культивування штаму, але зовсім не приведено яким чином відбувається стадія виділення ПАР з культури та затрати на цей процес.

6. Твердження у висновку до 4 розділу «Встановлено, що завдяки своїй комплексній дії, пролонгованості та екологічності розроблений композиційний препарат є цілком конкурентноспроможним на сучасному ринку протисудомних препаратів» є необґрунтованим. Цей висновок підтверджено в 5 розділі.

7. В роботі зустрічаються повтори (наприклад, в методах дослідження стор.30) та стилістичні помилки.

Зауваження не впливають на якість представленої роботи.

Висновки:

Дисертаційна робота Поліш Наталії Володимирівні, яка подана на здобуття наукового ступеня доктора філософії, є закінченою науково-дослідною роботою, в якій запропоновані та розроблені методи синтезу похідних нафтохінону та композиційних матеріалів на їх основі з біосурфактантами та показана їх біологічна активність як фармпрепаратів. Робота виконана на високому теоретичному та

експериментальному рівнях. Грунтовність досліджень свідчать про глибоке опрацювання матеріалу, широку обізнаність з проблематики, грамотність у постановці задач та шляхів їх вирішення. Достовірність результатів дисертаційної роботи не викликає сумніву.

За структурою та змістом, науковою новизною та практичним значенням, обсягом та рівнем виконання досліджень дисертаційна робота «Біотехнологія композиційних препаратів на основі нових N-вмісних гетероциклічних похідних 1,4-нафтохінону та біосурфактантів, властивості і застосування» 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 року № 44, а її автор, Поліш Наталія Володимирівна заслуговує на присудження ступеня доктора філософії зі спеціальності 162 «Біотехнології та біоінженерія» галузі знань 16 «Хімічна та біоінженерія».

Офіційний опонент:

Доктор технічних наук, ст.н.сп., доц.,

завідувач кафедри біоенергетики, біоінформатики

та екобіотехнології КПІ ім. Ігоря Сікорського

Наталія ГОЛУБ

*Підпис засвідчено:
Великий секретар
університету*



Наталія Поліш