Document Online
Підпис
3018016975
Сергійович Гоцулія Андрій
669-499-296

0608293578237995

РЕЦЕНЗІЯ

офіційного рецензента, професора кафедри токсикологічної та неорганічної хімії Запорізького державного медико-фармацевтичного університету, доктора фармацевтичних наук, доцента
Гоцулі Андрія Сергійовича
на дисертаційну роботу **Ісайчевої Ксенії Кирилівни**
«Пошук антиоксидантних та антигіпоксичних агентів на основі синтезу, вивчення фізико-хімічних та біологічних властивостей 3,5-*біс*(5-меркапто-4-R-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)фенолу», поданої до спеціалізованої вченої ради PhD 13252 у Запорізькому державному медико-фармацевтичному університеті, яка створена згідно з наказом ректора № 158 від 24 квітня 2026 року на підставі рішення вченої ради Запорізького державного медико-фармацевтичного університету (протокол № 9 від 21 квітня 2026 року) для захисту на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація» галузі знань 22 «Охорона здоров'я»

Актуальність обраної теми

Дисертаційна робота Ксенії Ісайчевої присвячена одному з актуальних напрямів сучасної фармацевтичної науки, а саме: пошуку нових біологічно активних сполук для профілактики та корекції патологічних станів, пов'язаних із порушенням прооксидантно-антиоксидантної рівноваги організму. Значний інтерес до таких досліджень обумовлений ключовою роллю оксидативного стресу та хронічного запалення у розвитку широкого спектра захворювань. У зв'язку з цим створення малотоксичних речовин з антиоксидантними й антигіпоксичними властивостями, здатних впливати на декілька патогенетичних ланок одночасно, відповідає сучасним тенденціям розвитку медичної та фармацевтичної науки. Одержані результати можуть сприяти розширенню арсеналу перспективних джерел лікарських засобів, що підкреслює наукову та практичну значущість виконаного дослідження.

Авторкою обґрунтовано обрано об'єктом дослідження похідні системи 3,5-*біс*(5-меркапто-4-R-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)фенолу. Запропонований підхід до конструювання молекул ґрунтується на сучасних уявленнях про

0608293578237995

фармакофорний дизайн та раціональне поєднання структурних фрагментів із прогнозованою біологічною активністю. Наявність у молекулі фенольного ядра, 1,2,4-тріазольних циклів і меркаптогруп створює передумови для формування комплексу властивостей, пов'язаних зі здатністю нейтралізувати активні форми кисню та забезпечувати антиоксидантний ефект. Такий підхід відкриває перспективи для одержання сполук із поліфункціональною біологічною дією та підвищеним фармакологічним потенціалом. Особливої практичної значимості результати дослідження набувають у контексті створення засобів для фармакологічної корекції гіпоксичних станів, які можуть виникати при тяжких травмах та шокових станах, зокрема в умовах військової медицини.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертаційне дослідження інтегроване у структуру наукових пошуків Запорізького державного медико-фармацевтичного університету МОЗ України. Робота безпосередньо виконувалася в межах НДР «Синтез та вивчення фізико-хімічних та біологічних властивостей речовин в ряду азагетероциклів. Створення та стандартизація оригінальних та комбінованих лікарських препаратів на основі похідних азагетероциклів. Розробка та валідація нових методик аналізу лікарських засобів» (№ держреєстрації 0123U103937). Важливо підкреслити, що дисертація є частиною стратегічно значимої держбюджетної теми «Створення похідних 1,2,4-триазолу з поліфармакологічною активністю для потреб військової медицини та постраждалих від бойових дій» (№ держреєстрації 0126U001480). Особистий внесок дисертантки у реалізацію цих програм є визначальним: нею особисто реалізовано синтез, вивчення фізико-хімічного профілю та первинну стандартизацію одержаних субстанцій.

Новизна дослідження та одержаних результатів

Наукова новизна дисертаційної роботи визначається тим, що авторкою вперше здійснено комплексне дослідження нового ряду похідних, побудованих на основі поєднання 1,2,4-тріазольного фрагмента з 5-гідрокси-

0608293578237995

ізофталевою кислотою. У результаті сформовано науково обґрунтований підхід до синтезу та структурної модифікації сполук ряду 3,5-*біс*(1,2,4-тріазоліл)фенолів, що суттєво розширює хімічний простір досліджуваних гетероциклічних систем.

До найбільш вагомих результатів слід віднести:

- *квантово-хімічне обґрунтування:* вперше на основі розрахунків електронної густини встановлено, що найбільш електронно-насиченим центром у структурі досліджуваних сполук є атом Сульфуру меркаптогрупи; це дозволило науково обґрунтувати та експериментально підтвердити переважний напрям електрофільного заміщення (*S*-алкілювання), що сприяло уникненню утворення небажаних *N*-похідних;

- *методологічну інноваційність*: вперше адаптовано та оптимізовано метод синтезу іміноестерів (у формі дигідрохлоридів) для даного класу сполук; показано, що проведення реакції Піннера за умов низьких температур (-5 °C) та тривалої експозиції сухого хлороводню є критичним для збереження лабільної імідатної структури;

- *SAR-аналіз:* вперше встановлено закономірності між довжиною алкільного замісника в структурі іміноестерів, їх ліпофільністю (LogP) та антиоксидантною активністю, що дозволило виявити структурні фактори, які визначають біологічну ефективність сполук.

Практичне значення одержаних результатів

Практична значущість роботи виходить за межі суто хімічного синтезу. Розроблені авторкою препаративні методики забезпечують одержання цільових продуктів із високими виходами (близько 90%), що свідчить про їх відтворюваність та технологічну доцільність. Це створює передумови для подальшого масштабування запропонованих підходів і їх потенційного використання у фармацевтичному виробництві.

Найбільш вагомим результатом роботи є ідентифікація сполуки-лідера 3.5, яка продемонструвала антиоксидантну активність, що перевищує відповідний показник еталонної аскорбінової кислоти на 21,1%. Це створює

0608293578237995

перспективи для подальшого пошуку та розробки нових вітчизняних антигіпоксантів із покращеними фармакологічними характеристиками. Проведені авторкою дослідження з первинної стандартизації субстанцій, а також вивчення їх розчинності у воді та органічних розчинниках формують важливу аналітичну основу для подальшої розробки методів контролю якості та технології лікарських форм. Наявність патенту на корисну модель додатково підтверджує наукову новизну та практичну значущість отриманих результатів, а також їх конкурентоспроможність на сучасному рівні досліджень.

Аналіз змісту розділів дисертації

Розділ 1. Огляд літератури. Авторка демонструє високий рівень аналітичного мислення, опрацювавши значний масив джерел (178 найменувань). Літературний огляд не має суто реферативного характеру, а містить критичний аналіз еволюції антиоксидантних засобів: від простих фенольних структур до складних конденсованих гетероциклічних систем. Дисертантка чітко акцентує увагу на недоліках існуючих активних фармацевтичних інгредієнтів, що логічно обґрунтовує вибір напряму досліджень, пов'язаних із похідними 1,2,4-тріазолу та їх конденсованими гетероциклічними системами.

Розділ 2. Синтез базових тіонів, нітрилів та карбонових кислот. У цьому розділі закладається фундамент бібліотеки цільових сполук. Здійснено синтез 3,5-*біс*(5-меркапто-4-R-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)фенолів. Особливий інтерес становлять перетворення у нітрили з використанням хлороацетонітрилу та хлоропропанонітрилу в лужному середовищі, що забезпечує високу чистоту та індивідуальність отриманих продуктів. Одержання діацетатних та дибензойних похідних (сполуки 2.19 - 2.21) дозволило ідентифікувати структури з вираженою антиоксидантною активністю вже на етапі проміжних сполук.

Розділ 3. Естери, солі та іміноестери: модулювання властивостей. Даний розділ є найбільш синтетично насиченим і присвячений

0608293578237995

цілеспрямованому модулюванню фізико-хімічних та фармакологічних властивостей сполук. Одержання солей з органічними катіонами (метиламонієм та діетиламонієм) є обґрунтованим підходом до покращення їх розчинності та потенційних фармакокінетичних характеристик. Синтез солей деяких металів (Zn^{2+}, Fe^{2+}) розглядається як спосіб додаткової стабілізації структур. Кульмінацією розділу є одержання іміноестерів (3.25 - 3.36), для яких авторка обґрунтовує доцільність синтезу з позицій оптимізації ліпофільності та біодоступності. Структурна ідентифікація підтверджена даними ^{1}Н ЯМР- та ІЧ-спектроскопії з коректною інтерпретацією характерних сигналів функціональних груп.

Розділ 4. Біологічна верифікація та механізми дії. Заключний розділ демонструє узгодженість між результатами *in silico* прогнозування та експериментальними даними. Проведені ADME-розрахунки вказали на доцільність парентерального введення. QSAR-моделі підтвердили низьку токсичність сполук (IV клас OECD). Експериментально встановлено, що сполука 3.5 є лідерною за показниками гострої токсичності ($LD_{50} \approx 1000$ мг/кг *in vivo*). Особливо слід відзначити результати докінгового моделювання, які свідчать про можливу участь сполуки 3.5 у формуванні стабільного комплексу з цитохром *c* пероксидазою, що є суттєвим внеском у розуміння молекулярних механізмів її антигіпоксичної дії.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації, їх достовірність і новизна

Достовірність отриманих результатів не викликає сумніву. Авторка використовувала сучасний арсенал фізико-хімічних методів: ВЕРХ-МС, ^{1}Н ЯМР, ІЧ-спектроскопію та елементний аналіз. Системність дослідження підкреслюється тим, що кожен етап синтезу супроводжувався перевіркою індивідуальності сполук. Рецензент відзначає високу методичну культуру експерименту: реалізований комплекс заходів із багаторазової перекристалізації забезпечив одержання високих ступенів чистоти, що гарантує вірогідність результатів біологічних тестів.

0608293578237995

Повнота викладу результатів в публікаціях

За темою дисертації опубліковано 10 наукових праць. Важливо, що 2 статті надруковані у виданнях, що індексуються базою Scopus, та 2 - у фахових вітчизняних виданнях. Наявність тез доповідей на міжнародних конференціях свідчать про широку апробацію та визнання результатів науковою спільнотою. Особистий внесок дисертантки є чітко визначеним та домінуючим у всіх публікаціях.

Завершеність дисертаційної роботи та зауваження щодо її змісту та оформлення

Дисертаційна робота є цілісним науковим дослідженням із чітко визначеними метою та завданнями, реалізація яких здійснена із застосуванням сучасних методологічних і методичних підходів. Структура роботи відзначається логічною послідовністю та внутрішньою узгодженістю, а всі розділи становлять єдину систему, що послідовно розкриває етапи дослідження. Одержані результати є новими, науково обґрунтованими та достовірними, а сформульовані висновки базуються на верифікованих експериментальних даних, що підтверджує високий науковий рівень виконаної роботи.

Оцінюючи високий рівень виконання та представлення дисертаційної роботи в контексті наукової дискусії, доцільно обговорити такі моменти:

1) на підставі яких експериментальних або розрахункових даних зроблено висновок про визначальну роль ароматичних фрагментів у прояві антирадикальної активності?

2) чим можна пояснити спостережувані відмінності температур плавлення солей у порівнянні з відповідними кислотами та естерами?

3) які сучасні уявлення щодо механізму антигіпоксичної дії сполуки-лідера на клітинному рівні та які експериментальні дані підтверджують запропонований механізм?

Вказані запитання мають уточнювальний характер і жодним чином не применшують наукову та практичну значущість дисертації.

0608293578237995

Дані про відсутність текстових запозичень та порушень академічної доброчесності (академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації, фальсифікації)

За результатами тестування оригінального авторського тексту дисертаційної роботи не було виявлення ознак академічного плагіату, фабрикації та фальсифікації. Текст наданих матеріалів дисертації є оригінальним.

Висновок

Розглянувши дисертаційну роботу Ісайчевої Ксенії Кирилівни на тему «3,5-*біс*(5-меркапто-4-R-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)фенолу» та наукові публікації за темою дослідження, вважаю, що робота є актуальною та значимою для розвитку фармацевтичного сектора України, є самостійною завершеною науковою працею, характеризується науковою новизною та практичним значенням, відповідає поставленій меті та завданням. Дисертаційна робота Ксенії Ісайчевої повністю відповідає чинним 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 (зі змінами), а її авторка, Ісайчева Ксенія Кирилівна, заслуговує на присудження ступеня доктора філософії у галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація».

Рецензент

професор закладу вищої освіти
кафедри токсикологічної
та неорганічної хімії ЗДМФУ,
д. фарм. н., доцент Андрій ГОЦУЛЯ

Власноручний підпис
ПІДТВЕРДЖУЮ
Начальник відділу кадрів Запорізького державного медико-фармацевтичного університету
05 2026 р. Підпис
Солодуненко В.Є.

На електронний документ накладено: 1 (Один) підписи чи печатки:
На момент друку копії, підписи чи печатки перевірено:
Програмний комплекс: eSign v. 2.3.0;
Засіб кваліфікованого електронного підпису чи печатки: ІІТ Користувач ЦСК-1
Експертний висновок: №04/05/02-1277 від 09.04.2021;
Цілісність даних: не порушена;

06082935782379 95

Підпис № 1 (реквізити підписувача та дані сертифіката)
Підписувач: Гоцуля Андрій Сергійович 3018016975;
Належність до Юридичної особи: ;
Код юридичної особи в ЄДР: 3018016975;
Серійний номер кваліфікованого сертифіката: 382367105294AF97040000007B5A14007C481A04;
Видавник кваліфікованого сертифіката: "Дія". Кваліфікований надавач електронних довірчих послуг;
Тип носія особистого ключа: Захищений;
Тип підпису: Кваліфікований;
Сертифікат: Кваліфікований;
Час та дата підпису (позначка часу для підпису): 15:35 29.05.2026;
Чинний на момент підпису. Підтверджено позначкою часу для підпису від АЦСК (кваліфікованого надавача електронних довірчих послуг)
Час та дата підпису (позначка часу для даних): 15:35 29.05.2026;
Чинний на момент підпису. Підтверджено позначкою часу для даних від АЦСК (кваліфікованого надавача електронних довірчих послуг)