РЕЦЕНЗІЯ

офіційного рецензента, професора кафедри токсикологічної та неорганічної хімії Запорізького державного медико-фармацевтичного університету, доктора фармацевтичних наук, професора

Щербини Романа Олександровича

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 на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація»

Актуальність обраної теми

Дисертаційна робота Ісайчевої Ксенії Кирилівни присвячена вирішенню фундаментальної науково-прикладної проблеми сучасної фармацевтичної та медичної хімії – дизайну, цілеспрямованому синтезу та біологічному скринінгу інноваційних мультитаргетних агентів. В умовах сучасної екологічної деструкції та невпинного зростання кількості хронічних соматичних захворювань, патогенез яких нерозривно пов'язаний з ініціацією оксидативного стресу та хронічного запалення, створення молекул, здатних до комплексної цитопротекції, є стратегічним пріоритетом галузі.

Автор обґрунтовано обрала об'єктом дослідження складну та перспективну систему 3,5-біс(5-меркапто-4-R-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)фенолу. Наукова концепція дисертанта базується на принципі фармакофорного гібридизму та синергізму: комбінації в одній структурі фенольного гідроксилу як потужного донора протонів, двох 1,2,4-тріазольних циклів як стабілізаторів радикальних центрів та тіольних груп як специфічних «пасток» для реактивних форм кисню. Такий системний підхід дозволив автору вийти за межі класичного антиоксидантного захисту та претендувати на створення

біоактивних субстанцій з прогнозовано високим редокс-потенціалом та мембраностабілізуючою дією.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертаційне дослідження є складовою частиною науково-дослідних робіт Запорізького державного медико-фармацевтичного університету МОЗ України, зокрема теми: «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). Також робота виконувалася в межах держбюджетної НДР «Створення похідних 1,2,4-триазолу з поліфармакологічною активністю для потреб військової медицини та постраждалих від бойових дій» (№ держреєстрації 0126U001480). Особистий внесок автора полягає у безпосередній реалізації синтезу, дослідженні характеристик та проведенні первинної стандартизації новостворених похідних 3,5-біс(5-меркапто-4-R-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)фенолів.

Новизна дослідження та одержаних результатів

Наукова новизна дисертації Ісайчевої Ксенії є багатогранною та ґрунтовною. Зокрема розроблено методологію наскрізного дизайну (*in silico – in vitro – in vivo*), що реалізовано на основі синтезу понад 50 нових сполук.

До найбільш вагомих наукових здобутків слід віднести:

1. Теоретичне та експериментальне обґрунтування реакційної здатності 3,5-дизаміщених фенолів у реакціях електрофільного заміщення, де на основі квантово-хімічних розрахунків вперше доведено пріоритетну роль атома Сульфуру як центру нуклеофільної атаки.

2. Встановлення фундаментальних закономірностей впливу природи замісника (алкільних та арильних радикалів) у 4-му положенні тріазольного кільця на загальну стабільність молекули та її здатність до делокалізації неспареного електрона.

Практичне значення отриманих результатів

Практична цінність роботи визначається успішним переходом від теоретичних моделей до реальних біоактивних субстанцій. Автором розроблені та детально описані препаративні методики синтезу, які характеризуються високою відтворюваністю та технологічністю. Виявлена сполука-лідер 3.5, яка за показниками антиоксидантної дії значно (на 21,1%) перевершує офіцинальний стандарт порівняння – аскорбінову кислоту, є готовим об'єктом для поглиблених доклінічних досліджень.

Проведені системні дослідження фізико-хімічних констант, параметрів розчинності у воді та органічних розчинниках є критично важливими для майбутньої розробки готових лікарських форм. Отриманий патент на корисну модель підтверджує можливість комерціалізації результатів та їх впровадження у фармацевтичне виробництво.

Аналіз змісту розділів дисертації

Розділ 1. Стан питання та вибір напрямків дослідження. Перший розділ являє собою фундаментальний аналітичний огляд, де дисертант аналізує понад 160 джерел сучасної літератури. Автор демонструє здатність до критичного мислення, виокремлюючи ключові недоліки існуючих антиоксидантів та обґрунтовуючи переваги конденсованих тріазоло-хіназолінових систем. Огляд логічно підводить до мети роботи, формуючи чітке наукове завдання.

Розділ 2. Дизайн та цілеспрямований синтез вихідних структур. У другому розділі автор закладає хімічний фундамент дисертації. Особливої уваги заслуговує скрупульозність у доведенні індивідуальності сполук. Квантово-хімічні розрахунки електронної щільності дозволили автору свідомо обирати умови реакцій. Адаптований метод синтезу нітрилів у лужному середовищі з використанням альфа-хлорацетонітрилу є взірцем оптимізації органічного синтезу, що дозволило підвищити вихід продуктів до значень, близьких до кількісних.

Розділ 3. Функціональна модифікація та створення іміноструктур. Цей розділ є найбільш складним у методичному плані. Дисертант описує стратегію

підвищення гідрофільності та біодоступності через отримання солей з органічними катіонами та перехідними металами. Найвищу оцінку заслуговує синтез іміноестерів. Це потребувало від автора створення специфічних умов (насичення хлороводнем при мінусових температурах), що свідчить про високий фаховий рівень дисертанта як хіміка-синтетика. Достовірність структури підтверджена сучасним арсеналом методів: від ІЧ-спектроскопії до ВЕРХ-МС.

Розділ 4. Біологічний скринінг та аналіз механізмів дії. У четвертому розділі автор підсумовує результати скринінгу. Прогнозування ADME-параметрів дозволило на ранньому етапі виділити сполуки, придатні для парентерального введення. Вивчення антиоксидантної активності *in vitro* та гострої токсичності *in vivo* дозволило автору виявити сполуку-лідер 3.5. Надзвичайно цінним є розділ про докінгове моделювання, де автор пояснює високу активність сполуки 3.5 через формування стабільних зв'язків з активним центром цитохрому *C* пероксидази, що є вагомим внеском у молекулярну фармакологію.

Ступінь обґрунтованості наукових положень та висновків

Алгоритм створення цільових продуктів хімічного перетворення є обдуманим та чітко спланованим. Виважене поєднання опису механізмів хімічних реакцій, спектральних характеристик та хроматографічних даних дозволяє стверджувати про беззаперечну достовірність інтерпретації структури усіх сполук. Результати *in silico* досліджень не викликають сумніву, оскільки вони мають логічне підтвердження в експериментах *in vitro* та *in vivo*. Наведені в роботі висновки є повністю обґрунтованими, логічно випливають з результатів дослідження та повною мірою відповідають поставленим завданням.

Повнота викладу результатів в публікаціях

За темою дисертації опубліковано 10 наукових праць. Особливо слід відзначити статті у виданнях, що індексуються міжнародними базами **Scopus**, що свідчить про визнання результатів роботи на міжнародному рівні.

Публікації повністю розкривають зміст розділів дисертації, а особистий внесок автора в кожній з них є чітко визначеним та вагомим.

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

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

Завершеність дисертаційної роботи та зауваження щодо її змісту й оформлення.

Подана дисертаційна робота є завершеним науковим дослідженням, у якому чітко сформульовано мету та завдання, а також застосовано обґрунтовані методологічні й методичні підходи. Усі виконані дослідження відповідають актуальному рівню розвитку науки, що засвідчує належну теоретичну та практичну підготовку дисертантки. Отримані результати є новими, науково обґрунтованими та достовірними, а їх теоретична і практична значущість не викликає сумнівів. Сформульовані у роботі висновки базуються на перевірених і достовірних фактичних даних.

Водночас, поряд із загальною позитивною оцінкою дисертаційної роботи Ісайчевої Ксенії доцільно висловити окремі зауваження та рекомендації:

1. У схемах синтезу, наведених у розділі 1 (огляд літератури), не в усіх випадках зазначено нумерацію сполук.
2. У тексті роботи подекуди трапляються окремі орфографічні та друкарські помилки, а також стилістично невдалі формулювання.

Викладені зауваження та пропозиції не змінюють загальної позитивної оцінки проведених досліджень і носять рекомендаційний характер.

У рамках продовження дискусії бажано отримати відповіді дисертантки на питання, що виникли під час рецензування дисертаційної роботи:

1. Яке практичне значення мають синтезовані Вами солі з органічними амінами (етиламіном, диетиламіном)?

2. Чим обумовлений вибір саме катіонів Fe^{2+} та Zn^{2+} для отримання солей і обгрунтуванні вашої «сполуки-лідера»?

3. У чому полягає доцільність використання саме іміноестерів (імідатів) як потенційних антиоксидантів?

Висновок

На основі вищезазначеного вважаю, що дисертаційна робота Ісайчевої Ксенії Кирилівни на тему «3,5-біс(5-меркапто-4-R-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)фенолу» є завершеним науковим дослідженням і за обсягом виконаних досліджень, своєю актуальністю, ступенем обґрунтованості наукових положень, новизною одержаних результатів, теоретичним та практичним значенням, висновками повністю 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 КМУ від 12 січня 2022 року № 44 (зі змінами), а її авторка, Ісайчева Ксенія Кирилівна, заслуговує на присудження ступеня доктора філософії з галузі знань «Охорона здоров'я» за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація».

Офіційний рецензент

професор кафедри токсикологічної
та неорганічної хімії ЗДМФУ
д. фарм. н., професор Роман ЩЕРБИНА

Електронний підпис
Signy (https://my.signy.online)
Щербина Роман
Олександрович
ЄДРПОУ/ІПН: 3133621014
Дата: 29.05.2026 13:10

Інформація про підписи електронного документа **Рецензія скан**
Дата створення: **29.05.2026 13:07**
Список файлів документа:
1. Рецензія скан.pdf

Отримувач документу
Інформація про підпис №1:
Signy (https://my.signy.online)
Підпис накладено **29 Травня 2026 року в 13:10**
Підписант:
не вказано назву організації
Щербина Роман Олександрович
Код юридичної особи в ЄДР: 3133621014
Серійний номер сертифіката: 10FF6F932221FA00330C13000000000107ED44FE
Видавець сертифіката: КНЕДП monobank | Universal Bank
Час перевірки КЕП/ЕЦП: **29.05.2026 13:10**
Термін дії сертифіката: Сертифікат діє з 11.02.2026 02:00:00 до 11.02.2028 01:59:59

Підпис перевірено у сервісі Signy (https://my.signy.online):Рецензія скан