

ВІДГУК

опонента на кваліфікаційну роботу Шишкіна Івана Олеговича «Гексафторосилікати з гетероциклічними «онієвими» катіонами як потенційні антикарієсні агенти», подану до спеціалізованої вченої ради ДФ 41.600.046 у Одеському національному медичному університеті, що утворена для розгляду та проведення разового захисту дисертації на здобуття наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 22 “Охорона здоров'я” за спеціальністю 226 “Фармація, промислова фармація”

Актуальність теми. У сучасній стоматології проблема карієсу зубів, особливо в дитячому віці, набуває все більшого значення через її пандемічний характер та високу поширеність. В той час, як традиційні фторвмісні препарати широко використовуються для профілактики та лікування карієсу, існують певні обмеження, пов'язані з їх ефективністю та побічними ефектами. Саме тому дослідження нових перспективних сполук, таких як амонію гексафторосилікат (АГФС) та гексафторосилікати з органічними біоактивними катіонами, є надзвичайно важливим. Особливий інтерес викликає можливість поєднання карієспрофілактичної дії фтору з додатковими фармакологічними ефектами катіонів, зокрема гетероциклічних сполук піридинієвого, піримідинієвого і триазолієвого ряду, відомих своїми протизапальними та бактерицидними властивостями. Розробка нових протикарієсних агентів, що поєднують ці властивості, є актуальною задачею сучасної фармації та медицини.

Цей підхід не тільки розширює арсенал засобів для боротьби з карієсом, але й відкриває перспективи створення індивідуалізованих стратегій профілактики та лікування, що враховують особливості мікрофлори порожнини рота та загального стану здоров'я пацієнта. Запровадження таких інноваційних рішень дозволить суттєво покращити якість стоматологічної допомоги, зменшити тягар карієсу, особливо серед дитячого населення, запобігти

розвитку ускладнень, пов'язаних з карієсом зубів, та сприяти покращенню загального здоров'я населення.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертаційна робота виконана у повній відповідності до затвердженого плану науково-дослідних робіт кафедри фармацевтичної хімії та технології ліків Одеського національного медичного університету і є частиною пошукових науково-дослідницьких тем: «Пошук нових карієспротекторних агентів в ряду гексафторосилікатів з біологічно-активними «онієвими» катіонами» (2017 – 2021 рр., номер державної реєстрації 011U008925) і «Синтез, будова, властивості амонієвих гексафторосилікатів з карієспрофілактичною, протизапальною та антибактеріальною активністю» (2022 – 2026 рр., номер державної реєстрації 0121U11423022226).

Ступінь обґрунтованості і достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації

Дисертант Шишкін І. О. провів глибоке та всебічне дисертаційне дослідження. Для підтвердження висунутих наукових положень та отримання достовірних результатів, в роботі застосовано широкий спектр сучасних методів дослідження, а саме: методи неорганічного синтезу, фізико-хімічні методи аналізу (елементний аналіз, ЯМР-, ІЧ-спектроскопія, мас-спектрометрія, термогравіметрія, рентгеноструктурний аналіз, спектрофотометрія, рН-метрія), хімічні методи (розробка хімічних методів аналізу гексафторосилікатів), біохімічні методи (визначення гострої токсичності та карієспрофілактичної ефективності), морфологічні методи (визначення протизапальної та карієспрофілактичної ефективності), розрахункові методи (побудова QSPR моделей, PASS-розрахунки) та статистичні методи (статистична обробка результатів). Застосування таких різноманітних та сучасних методів дозволило отримати об'єктивні та достовірні дані, які лягли в основу наукових положень, висновків та рекомендацій, сформульованих у дисертації.

Наукова новизна результатів дослідження.

Наукова новизна результатів дослідження не викликає сумніву: вперше здійснено синтез та виділення в індивідуальному стані 14 гексафторосилікатів з гетероциклічними катіонами різних класів (похідними піридинію, N-алкілпіридинію, піримідинію, 1,2,4-триазолію). З використанням методів елементного аналізу, ЯМР ^1H - та ^{19}F -спектроскопії, ІЧ-спектроскопії та мас-спектрометрії проведено комплексне дослідження одержаних сполук, що дозволило встановити їх склад і будову. Рентгеноструктурний аналіз дозволив детально визначити кристалічну структуру 5 синтезованих піридинію гексафторосилікатів. Для піридинію, N-алкілпіридинію, піримідинію гексафторосилікатів в експерименті продемонстровані карієспрофілактичні властивості. Крім того, наукова новизна підтверджена 2 патентами України на винахід № 116428 і № 118224.

Практичне значення результатів дослідження.

Результати дисертаційного дослідження знайшли широке застосування, будучи впровадженими в навчальний процес на кафедрах фармацевтичної, органічної та біоорганічної хімії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, фармацевтичної хімії Запорізького державного медичного університету, фармацевтичної хімії та технології ліків Одеського національного медичного університету. Крім того, нові знання використовуються в науково-дослідній роботі лабораторії біохімії ДП «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН України». Міжнародне визнання отримано завдяки включенню кристалографічних параметрів шести гексафторосилікатів до Кембриджського банку структурних даних (CCDC).

Повнота викладу основних результатів дисертації в опублікованих працях.

Результати дисертаційного дослідження широко висвітлені у науковій літературі, що підтверджується публікацією 26 наукових праць, з них 6 статей у профільних наукових журналах, рекомендованих МОН України, 6 – у індексованих журналах, що входять до науково-метричної бази «Scopus» та 13 тез

доповідей на національних та іноземних конференціях і з'їздах. Оригінальність роботи підтверджено отриманням двох патентів на винахід: № 118224 «Спосіб отримання гексафторосилікатів з катіонами 2-, 3-, 4-карбоксиметилпіридинію, які мають карієспротекторну та протизапальну активність» та № 116428 «Спосіб одержання гексафторосилікату октенідину».

Характеристика оформлення та змісту дисертаційної роботи

Дисертаційна робота викладена державною мовою на 177 сторінках машинописного тексту і складається зі вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів дослідження, 4 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, списку використаних джерел (152 джерела, з них 105 англомовних) та 2 додатків. Робота містить 37 таблиць, ілюстрована 40 рисунками.

У вступі до дисертації здобувач переконливо обґрунтував актуальність досліджуваної проблеми та довів доцільність обраного наукового напрямку. Чітко сформульована мета та логічно структуровані завдання дослідження відповідають вимогам, які пред'являються до дисертацій на здобуття наукового ступеня доктора філософії. Вступ містить чітке визначення об'єкта, предмета, методів дослідження, а також розкриває наукову новизну, теоретичну та практичну цінність роботи.

Перший розділ дисертації присвячено аналізу сучасних підходів до профілактики та лікування карієсу зубів. Наведено дані, що свідчать про пандемічний характер поширення каріозного процесу, особливо серед дитячого населення. Проаналізовано лідуючу роль фторовмісних препаратів у сучасних протоколах профілактики та лікування карієсу. Обґрунтовано перспективу використання гексафторосилікатів з гетероциклічними біоактивними катіонами як основи для розробки нових ефективніших препаратів. Відзначено їх комплексну біологічну дію, включаючи бактерицидний, протизапальний, імуностимулюючий ефекти та здатність стимулювати слиновиділення.

У другому розділі дисертації автор наводить матеріали та методи, використані в дослідженні. Описуються вихідні реагенти, а також препарати

порівняння. Детально викладаються методики синтезу 14 гексафторосилікатів, включаючи реакції іонного обміну в метанольних розчинах. Наводяться способи аналізу отриманих сполук, зокрема елементний аналіз, ЯМР-спектроскопія, мас-спектрометрія, термогравіметрія та рентгеноструктурний аналіз. Описується процедура визначення розчинності у воді, метанолі, етанолі та ДМСО, а також методика оцінки ступеня гідролізу. Окремо розглядаються кристалографічні характеристики синтезованих сполук, які були депоновані в Кембриджській базі структурних даних.

У третьому розділі дисертації аналізуються результати дослідження будови гексафторосилікатів. Детально описуються кристалічні структури 1,2,4-триазолієвих похідних, зокрема їх стабілізація за рахунок систем Н-зв'язків типу $\text{NH}\cdots\text{F}$ та $\text{OH}\cdots\text{F}$. Розглядаються структури 2-аміно-4,6-дигідроксипіримідинію та октенідину гексафторосилікатів, де особливу увагу приділено геометрії аніону SiF_6^{2-} та його взаємодії з катіонами. Окремий підрозділ присвячений піридинієвим гексафторосилікатам, зокрема похідним з карбоксиметильними та гідроксиметильними групами. Аналізуються їх кристалічні структури, зокрема роль π - π -стекінг взаємодій та систем водневих зв'язків у стабілізації молекул. Наводяться результати рентгеноструктурного аналізу, які підтверджують спотворену октаедричну геометрію аніону SiF_6^{2-} через включення атомів фтору до Н-зв'язків.

Четвертий розділ дисертації присвячений результатам досліджень розчинності та гідролізу гексафторосилікатів. Аналізуються дані щодо розчинності синтезованих сполук у воді, метанолі, етанолі та ДМСО, зокрема встановлено зворотний зв'язок між кількістю Н-зв'язків і розчинністю. Описується побудова QSPR-моделей для прогнозування розчинності на основі структурних параметрів катіонів, зокрема впливу електростатичних ефектів, ліпофільності та Н-зв'язків. Наводяться результати дослідження гідролізу гексафторосилікатів у розведених водних розчинах, де ступінь гідролізу становить 63,8–92,0 %. Обговорюються можливі інтермедіати гідролітичних

перетворень, такі як комплекси $[\text{SiF}_5(\text{H}_2\text{O})]^-$ та $\text{trans-}[\text{SiF}_4(\text{H}_2\text{O})_2]$, а також їх роль у вивільненні фторид-іонів.

У п'ятому розділі розглядаються методи якісного аналізу гексафторосилікатів. Описуються реакції розкриття піридинового циклу з утворенням глутаконового альдегіду, які використовуються для ідентифікації піридинієвих похідних. Наводяться методи визначення третинного атому нітрогену в структурі катіонів, зокрема за допомогою загальноалкалоїдних реактивів. Детально описуються реакції утворення іонних асоціатів з азобарвниками тропеолінами, які екстрагуються хлороформом. Окремий підрозділ присвячений ідентифікації бічних ланцюгів у структурі гексафторосилікатів, зокрема гідроксиметильних та карбоксильних груп, за допомогою хімічних реакцій та спектральних методів.

У шостому розділі представлено результати дослідження біологічної активності гексафторосилікатів. Аналізуються дані щодо карієспрофілактичної ефективності, де показано, що деякі сполуки (наприклад, 2-аміно-4,6-дигідроксипіримідинію та 4-карбоксиметилпіридинію гексафторосилікати) перевищують ефективність NaF у 5 разів. Описуються результати досліджень протизапальної активності, які показали відсутність значного ефекту, незважаючи на наявність протизапальних фармакофорних груп у катіонах. Наводяться дані щодо гострої токсичності 4-карбоксиметилпіридинію гексафторосилікату, який класифікується як помірно токсична речовина (III клас небезпеки). У висновках підкреслюється перспективність подальших досліджень цих сполук як антикарієсних агентів.

Загальні висновки дисертації підтверджують досягнення поставленої мети та виконання всіх завдань дослідження. Вони чітко і лаконічно відображають отримані результати, є обґрунтованими та об'єктивними.

Дисертація написана науковим стилем українською мовою. Її оформлення повністю відповідає чинним вимогам Міністерства освіти і науки України. Ознак плагіату не знайдено.

Академічна доброчесність підтверджена висновком комісії щодо запобігання академічного плагіату від «19» лютого 2025 р., протокол №2

Особистий внесок здобувача.

Шишкін І.О. особисто провів аналіз літературних даних, патентний пошук, синтез нових сполук, потенціометричні та спектрофотометричні вимірювання, а також інтерпретацію ІЧ-, ЯМР- та мас-спектрів. Постановка завдань, обговорення результатів та формулювання висновків здійснені за участю наукового керівника. Рентгеноструктурні, ЯМР- та ІЧ-спектральні дослідження, мас-спектрометрію та побудову QSPR моделей виконано у співпраці з провідними фахівцями відповідних галузей з Інституту прикладної фізики АН Молдови, Інституту органічної хімії НАН України, Одеського національного університету ім. І.І. Мечникова та Фізико-хімічного інституту ім. О.В. Богатського НАН України. Біологічні дослідження виконано у співпраці з ДУ «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії АМН України». Співавторами публікацій є науковий керівник та науковці, які брали участь у вивченні фізико-хімічних та біологічних властивостей речовин.

Аналіз дисертаційної роботи підтверджує високий науковий рівень проведених експериментальних досліджень, які базуються на міцному теоретичному фундаменті та використовують сучасні методи аналізу. Актуальність обраної теми для медицини та фармації беззаперечна, а отримані результати та висновки чітко обґрунтовані та логічно впливають з поставлених завдань.

Зауваження і пропозиції.

Дисертаційна робота Шишкіна І.О. є завершеним науковим дослідженням, в якому дисертантом чітко визначено мету та завдання, обґрунтовано підібрано методологічні підходи та дослідницькі методи, а також послідовно реалізовано науковий пошук з подальшим аналізом та інтерпретацією отриманих результатів. Разом з позитивною оцінкою дисертаційної роботи здобувача вважаю доцільним зробити окремі зауваження та побажання:

1. Хочу зазначити, що до наукової новизни дисертантом не внесені патенти на винахід України.

2. У поданих висновках до розділів 1,2 та 3 частіш за все немає конкретики (що конкретно встановлено, розроблено, виявлено та інше - не вказано).

3. Не вказано, де проводили дослідження на гостру токсичність.

4. Не зрозуміло, чому проводили карієспрофілактичну ефективність саме на щурах віком – 1 місяць, вагою 40 грам, стать – самці. Немає обґрунтування чому саме на них проводили дослідження.

5. У якості референс-препарату при встановленні протизапальної активності використовували Індометацин: не зрозуміло в якій лікарській формі і якої серії (сторінка 66, таблиця 6.7, 6.8 – вказано Індометацин).

6. У списку використаних літературних джерел є джерела, яким більше 10 років, а іноді 20.

Крім того, хочу задати дисертанту питання, які виникли в ході опрацювання дисертаційної роботи:

1. Чому дисертант вивчав тільки можливі якісні реакції на отримані субстанції і не звернув увагу на розробку методів їх кількісного вмісту?

2. Також виникли питання щодо проведення певних фармакологічних досліджень у лабораторіях, на якій базі проводились відповідні дослідження.

Загальний висновок.

На підставі викладеного вважаю, що дисертаційна робота Шишкіна Івана Олеговича «Гексафторосилікати з гетероциклічними «онієвими» катіонами як потенційні антикарієсні агенти», є самостійною працею, завершеним науковим дослідженням, в якому отримано нові науково обґрунтовані експериментальні результати і має важливе суттєве значення для розвитку фармацевтичної науки і практики. Виходячи з вищевказаного, вважаю, що за актуальністю, обсягом досліджень, рівню провадження одержаних результатів, їх новизною та практичною значимістю дисертаційна робота відповідає вимогам Порядку присудження ступеня доктора філософії, а її автор, Шишкін Іван Олегович,

заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії з галузі знань «Охорона здоров'я» за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація».

ОПОНЕНТ:

завідувачка кафедри фармацевтичної,

органічної та біоорганічної хімії

Запорізького державного

медико-фармацевтичного університету,

д-р фарм. н., професор



Підтверджую

підписав/підписали

2025 р. Підпис

Людмила КУЧЕРЕНКО

Л. Кучеренко