

Голові разової
спеціалізованої вченої ради
Харківського національного
університету імені В.Н. Каразіна
професору Олександру КОРОБОВУ
майдан Свободи 4, м. Харків, 61022

РЕЦЕНЗІЯ

офіційного рецензента, доктор хімічних наук, професора, професора кафедри фізичної хімії Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна Водозаської Наталії Олександрівни на дисертаційну роботу Демидова Олексія Олеговича «СИНТЕЗ ТА ДОСЛІДЖЕННЯ ПРОТОЛІТИЧНИХ РІВНОВАГ ПОХІДНИХ 4'-ГІДРОКСИФЛАВОНУ» подану на здобуття наукового ступеня доктора філософії у галузі знань 10 Природничі науки за спеціальністю 102 Хімія.

Актуальність тематики дослідження

Флавоноли є одним із найважливіших класів флавоноїдів – природних поліфенольних сполук, які відіграють визначальну роль у метаболізмі рослин і грибів та демонструють широкий спектр біологічної активності. Здатність цих сполук зв'язуватися з білками, утворювати комплекси з іонами металів та взаємодіяти з клітинними структурами робить їх перспективними прекурсорами для розробки нових лікарських препаратів, діагностичних зондів і сенсорів.

Флавоноли здатні до внутрішньомолекулярного переносу протону у збудженому стані і тому є цінними молекулярними зондами для вивчення біологічних об'єктів. Такий механізм переносу протону є чутливим до природи розчинника і присутності у ньому іонів металів, що дає нові

можливості для дослідження властивостей рідких фаз, селективного виявлення іонів металів і т.д.

Також слід зауважити, що флавоноли взаємодіють з ферментами та білками і можуть впливати на активність ферментів, інгібуючи або модулюючи їх функцію, що має перспективне застосування у фармакології.

На даний момент відсутні систематичні експериментальні дані щодо спектральних, кислотно-основних та комплексоутворюючих властивостей флавонолів, заміщених у боковому кільці. Тому у даній дисертаційній роботі виконано серію досліджень у даному напрямку.

Крім того, у роботі приділено увагу питанню розробки ефективних методів синтезу флавонолів та їхніх похідних. Оскільки природні джерела цих сполук є обмеженими, то важливим завданням є створення доступних і регіоселективних підходів до синтезу флавонолів із заданими властивостями.

Тому дослідження у роботі О. О. Демидова пов'язано з оптимізацією методів синтезу флавонолів, що мають гідрокси-, метокси- і бензилоксигрупи в боковому бензеновому циклі, з вивченням прототропних рівноваг та спектрально-флуоресцентних властивостей протолітичних форм досліджуваних сполук, з вивченням їх комплексоутворення і зв'язування з молекулами білків.

Ступінь обґрунтованості результатів, їх наукова новизна

У дисертаційній роботі О. О. Демидова отримано наступні наукові результати.

(1) Оптимізовано методику синтезу похідних флавонолів з різними замісниками у боковому бензеновому кільці.

(2) Вивчено спектральні властивості прототропних форм досліджуваних сполук і сталі рівноваг між ними.

(3) Досліджено механізм взаємодії флавонолів з замісниками у положеннях С3' і С4' з білками, зокрема β -глюкозидазою, з використанням молекулярного докінгу та флуоресцентного аналізу.

(4) Досліджено ефективність міжфазної екстракції іонів металів за рахунок комплексоутворення іонів з цільовими флавонолами.

Структура і зміст дисертаційної роботи

Дисертація О. О. Демидова є логічно побудованим дослідженням, де у результаті проведеної експериментальної роботи було оптимізовано методики синтезу похідних флавонолів та розроблено синтетичні стратегії, що дозволили ефективно отримувати цільові сполуки з високими виходами та високим ступенем чистоти. Досліджено протолітичні рівноваги синтезованих флавонолів у основному та збудженому електронних станах в ацетонітрилі. Виявлено здатність синтезованих флавонолів утворювати стабільні комплекси з іонами дво- та тривалентних металів. Досліджено взаємодію синтезованих флавонолів з білком β -глюкозидазою методом флуоресцентного титрування та молекулярного докінгу. Одержані результати відкривають перспективи для створення нових флуоресцентних зондів на основі флавонолів для аналізу іонів металів і білкових мішеней.

Робота складається з анотації (українською та англійською мовами), списку публікацій здобувача за темою дисертації, вступу, де визначено актуальність, мету і завдання дослідження, методи та підходи, новизну, зв'язок з науковими темами та проектами, які проводяться на хімічному факультеті Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна, практичне використання одержаних результатів, особистий внесок здобувача, а також основних розділів і загальних висновків, списку використаної літератури та двох додатків. Робота містить 18 таблиць, 82 рисунки та викладена на 167 сторінках (4.5 авторських аркушів).

Дисертаційна робота частково проводилась у рамках наступних тем та проектів:

Проект МОН №0122U001387 "Флуоресцентні гетероциклічні ліганди для зв'язування, аналізу та накопичення радіоактивних ізотопів двовалентних іонів металів".

Проект НФДУ № 0124U005059. Функціоналізовані флуоресцентні органогелі для виявлення, накопичення і моніторингу радіонуклідів і металів-екотоксикантів (грант 2023.03/0083).

У вступі дисертації зазначено мету дослідження: оптимізація методів синтезу флавонолів, що мають гідрокси-, метокси- і бензилоксигрупи в боковому бензеновому циклі, дослідження прототропних рівноваг та спектрально-флуоресцентних властивостей протолітичних форм досліджуваних сполук, вивчення їх комплексоутворення і зв'язування з молекулами білків.

Перший розділ присвячено літературному огляду з теми дисертації та огляду сучасного стану обраної теми.

Основні результати дисертаційної роботи О. О. Демидова викладено у другому розділі дисертації.

Повнота наукових положень дослідження у дисертації та публікаціях

Сформульовані завдання у дисертації О. О. Демидова повністю розкрито відповідно до тематики дослідження. За результатами дисертаційного дослідження опубліковано 6 наукових праць, що висвітлюють основні положення дисертації. Із них 3 статті представлено у фахових періодичних виданнях, що входять до міжнародних наукометричних баз Scopus та Web of Science. Зокрема, 1 стаття опублікована у журналі RSC Advances (Q2 за класифікацією SCImago Journal Rank), 3 статті — у журналі Functional Materials (Q4). Усі публікації виконано у співавторстві з науковим керівником та колегами, з чітким зазначенням особистого внеску здобувача. Матеріали дисертаційної роботи були апробовані на науковій конференції з міжнародною участю: Всеукраїнська конференція «Chemistry, Physics and Surface Technology» (CFST-2024), де опубліковано тези доповіді. Результати досліджень висвітлено в оглядовій публікації, що вийшла у фаховому виданні, включеному до переліку наукових фахових видань України на момент публікації.

Загалом за темою дисертації опубліковано 6 наукових праць, з них: 4 статті у виданнях, що індексуються в Scopus та/або Web of Science; 1 тези конференції; 1 публікація у фаховому науковому журналі України.

Практичне значення наукових результатів

(1) Створення нових флуоресцентних зондів та сенсорів для виявлення іонів металів.

(2) Розробки флуоресцентних біосенсорів для дослідження білково-лігандних взаємодій.

(3) Розробки нових підходів до синтезу біологічно активних флавонолів для фармацевтичної промисловості.

Відомості про дотримання академічної доброчесності

На підставі вивчення тексту дисертації здобувача, наукових праць здобувача та Протоколу контролю оригінальності (перевірку наявності текстових запозичень виконано в антиплагіатній інтернет-системі Strikeplagiarism.com) встановлено, що дисертаційна робота виконана самостійно, текст дисертації не містить плагіату, а дисертація відповідає вимогам академічної доброчесності.

Зауваження до дисертації

Дисертаційне дослідження загалом виконане на достатньо високому рівні, зауважень немає.

Висновок щодо відповідності дисертації нормам

Дисертація О. О. Демидова на тему «СИНТЕЗ ТА ДОСЛІДЖЕННЯ ПРОТОЛІТИЧНИХ РІВНОВАГ ПОХІДНИХ 4'-ГІДРОКСИФЛАВОНУ» подана на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 102 ХІМІЯ 10 ПРИРОДНИЧІ НАУКИ є завершеним дослідженням, яке розглядає актуальні проблеми, пов'язані з оптимізацією методів синтезу флавонолів, що мають

гідрокси-, метокси- і бензилоксигрупи в боковому бензеновому циклі, дослідження прототропних рівноваг та спектрально-флуоресцентних властивостей протолітичних форм досліджуваних сполук, вивчення їх комплексоутворення і зв'язування з молекулами білків.

Вважаю, що за новизною, актуальністю, обсягом та практичним значенням дисертація відповідає вимогам наказу МОН України № 40 від 12.01.2017 р. «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації» (з наступними змінами) та «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 № 44 від 12 січня 2022, а її автор, Демидов Олексій Олегович, заслуговує присудження йому ступеня доктора філософії за спеціальністю 102 «Хімія» 10 – ПРИРОДНИЧІ НАУКИ.

Офіційний рецензент

доктор хімічних наук, професор,
професор кафедри фізичної хімії
Харківського національного
університету імені В. Н. Каразіна

Наталія ВОДОЛАЗЬКА

Онлайн сервіс створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

ПРОТОКОЛ
створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

Дата та час: 21:22:24 15.07.2025

Назва файлу з підписом: Рецензія офіційного рецензента ВОДОЛАЗЬКА НАТАЛІЯ.pdf
Розмір файлу з підписом: 198.0 КБ

Перевірені файли:

Назва файлу без підпису: Рецензія офіційного рецензента ВОДОЛАЗЬКА НАТАЛІЯ.pdf
Розмір файлу без підпису: 163.1 КБ

Результат перевірки підпису: Підпис створено та перевірено успішно. Цілісність даних підтверджено

Підписувач: Водозазька Наталія Олександрівна

П.І.Б.: Водозазька Наталія Олександрівна

Країна: Україна

РНОКПП: 2775213228

Час підпису (підтверджено кваліфікованою позначкою часу для підпису від Надавача): 21:22:37 15.07.2025

Сертифікат виданий: КНЕДП АТ "УКРСИББАНК"

Серійний номер: 4723196C41B46DB604000000019D0200B5800E00

Алгоритм підпису: ДСТУ 4145

Тип підпису: Удосконалений

Тип контейнера: Підписаний PDF-файл (PAdES)

Формат підпису: З повними даними для перевірки (PAdES-B-LT)

Сертифікат: Кваліфікований

Версія від: 2025.02.05 13:00

Голові разової
спеціалізованої вченої ради
Харківського національного
університету імені В.Н. Каразіна
професору Олександру КОРОБОВУ
майдан Свободи 4, м. Харків, 61022

РЕЦЕНЗІЯ

офіційного рецензента, доктора хімічних наук, професора, професора кафедри органічної хімії Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна Колос Надії Миколаївни на дисертаційну роботу Демидова Олексія Олеговича «СИНТЕЗ ТА ДОСЛІДЖЕННЯ ПРОТОЛІТИЧНИХ РІВНОВАГ ПОХІДНИХ 4'-ГІДРОКСИФЛАВОНУ» подану на здобуття наукового ступеня доктора філософії у галузі знань 10 Природничі науки за спеціальністю 102 Хімія.

Флавоноли є одним із найважливіших класів флавоноїдів — природних поліфенольних сполук, які відіграють ключову роль у метаболізмі рослин і грибів та демонструють широкий спектр біологічної активності. Завдяки своїм антиоксидантним, протизапальним, антимікробним і протипухлинним властивостям флавоноли привертають значну увагу науковців, які працюють в різних царинах біохімії, фармакології і медицини. Здатність цих сполук зв'язуватися з білками, утворювати комплекси з іонами металів та взаємодіяти з клітинними структурами робить їх перспективними прекурсорами для розробки нових лікарських препаратів, діагностичних зондів і сенсорів.

Дисертаційна робота присвячена модифікації методів синтезу похідних 4'-гідроксифлавонолу, аналізу структури цих сполук, дослідженню їх кислотно-основних властивостей в неводному середовищі, вивченню їх

впливу на перенос іонів металів в двофазних середовищах та аналізу зв'язування з білковими молекулами.

Актуальність роботи.

Однією з унікальних фізико-хімічних властивостей флавонолів є їх здатність до внутрішньомолекулярного перенесення протона у збудженому стані (ESIPT, Excited-State Intramolecular Proton Transfer). Ця особливість робить флавоноли цінними молекулярними зондами для вивчення біологічних об'єктів. Водночас механізм ESIPT є чутливим до природи розчинника і присутності в ньому іонів металів, що відкриває нові можливості для дослідження властивостей рідких фаз, селективного детектування іонів металів, тощо.

Важливим також є вивчення впливу електроноакцепторних і електронодонорних замісників в молекулах флавонолів на ефективність ESIPT та селективність взаємодії з іонами металів і білками. Особливу увагу привертають комплекси з біологічно значущими металами, такими як Cu^{2+} , Zn^{2+} , Fe^{3+} , які відіграють критичну роль у функціонуванні клітин та можуть бути таргет-іонами в біохімічних дослідженнях.

Ще одним важливим аспектом є взаємодія флавонолів із біологічними полімерами, зокрема з ферментами та білками. Відомо, що флавоноли можуть впливати на активність ферментів, інгібуючи або модулюючи їх функцію, що може мати перспективне застосування в фармакології.

Об'єкти дослідження: Гідрокси-, метокси- і бензилокси- похідні флавонолу в положеннях C3' і C4' бокового ароматичного циклу, їх спектрально-флуоресцентні властивості та здатність до комплексоутворення.

Предмет дослідження: Оптимізація методів синтезу похідних флавонолів, вивчення їх флуоресцентних властивостей, а також аналіз їх взаємодії з металами та білками.

Методи дослідження: Сучасний органічний синтез, ^1H та ^{13}C ЯМР спектроскопія, мас-спектрометрія, РСА, спектрофотометрія, флуоресцентна

спектроскопія, флуоресцентне титрування, молекулярно-динамічне моделювання, молекулярний докінг.

Наукова новизна отриманих результатів.

- Оптимізовано методику синтезу похідних флавонолів з різними замісниками у боковому ароматичному ядрі.
- Вивчено спектральні властивості прототропних форм досліджуваних сполук і константи рівноваг між ними.
- Досліджено механізм взаємодії флавонолів з замісниками в положеннях C3' і C4' з білками, зокрема β -глюкозидазою, з використанням молекулярного докінгу та флуоресцентного аналізу.
- Досліджено ефективність міжфазної екстракції іонів металів за рахунок комплексоутворення іонів з цільовими флавонолами.

Будову одержаних сполук підтверджено сучасними фізико-хімічними методами: ЯМР ^1H , ^{13}C і мас-спектрами, РСА, а також спектрами поглинання та флуоресценції, наведені експериментальні дані не викликають жодних сумнівів.

Обґрунтованість і достовірність одержаних результатів і висновків обумовлені:

- послідовними і логічними експериментальними дослідженнями з використанням синтетичних та інструментальних підходів сучасної фізико-органічної хімії, квантово-хімічними розрахунками;

- неодноразовим проведенням експериментів за апробованими синтетичними методиками, використанням сучасних методів контролю чистоти та доказу будови одержаних нових сполук 3-гідроксихромонового ряду;

- визначенням спектральних і фотофізичних характеристик синтезованих флавонолів, дослідження їх комплексоутворення з іонами металів;

- дослідженням механізмів взаємодії флавонолів з β -глюкозидазою.

-аналізом відомих літературних даних та порівняння їх з аналогічними власними дослідженнями;

-чіткою та наочною інтерпретацією наукових результатів, які узгоджуються з теоретичними основами сучасної органічної хімії.

Практичне значення одержаних результатів.

Отримані результати можуть бути використані для:

- Створення нових флуоресцентних зондів та сенсорів для виявлення іонів металів.
- Розробки флуоресцентних біосенсорів для дослідження білково-лігандних взаємодій.
- Розробки нових підходів до синтезу біологічно активних флавонолів для фармацевтичної промисловості.

Результати досліджень стосовно взаємодії флавонолів з β -глюкозидазою свідчать про можливість використання таких похідних в аналізі різноманітних зразків на наявність глікозидного залишку. Враховуючи важливу роль β -глюкозидази в біологічних процесах, сфера застосувань таких детекторів може включати медицину, сільське господарство, виготовлення біопалива та інші промислові виробництва.

За матеріалами дисертації опубліковано 6 наукових праць, у тому числі 3 статті у періодичних виданнях, що входять до міжнародних наукометричних баз Scopus та Web of Science, зокрема 1 стаття опублікована у журналі *RSC Advances* (Q2), 3 статті — у журналі *Functional Materials* (Q4), 1 тези доповідей. Усі публікації виконано у співавторстві з науковим керівником та колегами, з чітким зазначенням особистого внеску здобувача.

Таким чином, новизна наукових результатів і їх достовірність, отриманих здобувачем і поданих на захист, не викликає жодних сумнівів.

Літературний огляд містить достатньо повну інформацію про синтез та спектральні особливості похідних флавону. Цей розділ (втім, як і вся дисертація) написано професійно, літературною українською мовою, він легко

читається. Однак, деякі схеми автор занадто спростив (рис. 4, 5, 8, 22). В тексті зустрічається хімічний сленг та неточності, наприклад: «частково захищеного халкону», «метоксильованого халкону», «ще ширшому спектру металів», «для видалення 3-гідроксильних груп», «константи Гаммета бокового кільця» та інші.

Експериментальна частина загалом оформлена непогано, хоча є деяка некоректність в наведенні даних ^1H та ^{13}C ЯМР спектрів, зокрема відсутнє віднесення сигналів в спектрах ^1H ЯМР, не наведено брутто-формули синтезованих сполук, для халконів відсутні температури плавлення.

Автором досліджено спектральні властивості синтезованих флавонолів, а саме: спектри поглинання та флуоресценції в розчинах і в твердому стані, а також флуоресценцію поліморфних модифікацій одного із похідних. Значна увага приділена вивченню прототропної рівноваги флавонолів в основному та збудженому станах, дослідженню комплексоутворення флавонолів екстракційними методами. Цікавим є розділ, присвячений дослідженню взаємодії флавонолів з β -глюкозидазою, який включає як експериментальні (флуоресцентне титрування), так і теоретичні (математичне моделювання) аспекти.

Суттєвих зауважень до роботи немає. Але хотілося отримати деякі пояснення.

1. Автор пише, що аніонні форми флавонолів є більш чутливими до електронних ефектів замісників, ніж нейтральні молекули. Виникає питання; який із замісників (-OMe чи -OBn) краще стабілізує аніонну форму і чи узгоджується це з σ -константами Гаммета?

2. Які типи MBVЗ, на думку автора, реалізуються між молекулами флавонолів та активними центрами β -глюкозидази?

3. Які структурні зміни в молекулах флавонолів будуть сприяти максимальному зв'язуванню з каталітично активними ділянками фермента?

Але ці зауваження не є суттєвими, не стосуються наукової новизни та основних висновків дисертаційної роботи. Дисертаційна робота Демидова

Олексія Олеговича «Синтез та дослідження протолітичних рівноваг похідних 4'-гідроксифлавону» є завершеною науковою працею, яка за актуальністю, рівнем наукової новизни, обсягом виконаних досліджень, достовірністю одержаних висновків та практичною цінністю повністю відповідає вимогам до дисертацій поданих на здобуття наукового ступеня доктора філософії.

Офіційний рецензент

доктор хімічних наук, професор,
професор кафедри органічної хімії
Харківського національного
університету імені В. Н. Каразіна

Надія КОЛОС

ПРОТОКОЛ

створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

Дата та час: 17:15:16 15.07.2025

Назва файлу з підписом: Рецензія офіційного рецензента КОЛОС НАДІЇ.pdf.asice
Розмір файлу з підписом: 274.4 КБ

Перевірені файли:

Назва файлу без підпису: Рецензія офіційного рецензента КОЛОС НАДІЇ.pdf
Розмір файлу без підпису: 274.8 КБ

Результат перевірки підпису: Підпис створено та перевірено успішно. Цілісність даних підтверджено

Підписувач: КОЛОС НАДІЯ МИКОЛАЇВНА

П.І.Б.: КОЛОС НАДІЯ МИКОЛАЇВНА

Країна: Україна

РНОКПП: 1977101321

Організація (установа): ФІЗИЧНА ОСОБА

Час підпису (підтверджено кваліфікованою позначкою часу для підпису від Надавача): 17:15:16 15.07.2025

Сертифікат виданий: КНЕДП АЦСК АТ КБ "ПРИВАТБАНК"

Серійний номер: 5E984D526F82F38F04000000F3CB730135FC4205

Алгоритм підпису: ДСТУ 4145

Тип підпису: Удосконалений

Тип контейнера: Підпис та дані в архіві (розширений) (ASiC-E)

Формат підпису: З повними даними для перевірки (XAdES-B-LT)

Сертифікат: Кваліфікований

Версія від: 2025.02.05 13:00

Голові разової
спеціалізованої вченої ради
Харківського національного
університету імені В.Н. Каразіна
професору Олександру КОРОБОВУ
майдан Свободи 4, м. Харків, 61022

ВІДГУК

офіційного опонента, доктора хімічних наук, професора Київського національного університету імені Тараса Шевченка Войтенко Зої Всеволодівни на дисертаційну роботу Демидова Олексія Олеговича «Синтез та дослідження протолітичних рівноваг похідних 4'-гідроксифлавонолу», подану на здобуття наукового ступеня доктора філософії галузі знань 10 – «Природничі науки» за спеціальністю 102 – «Хімія»

1. Актуальність теми дослідження.

Актуальність теми обумовлена передусім вибором об'єктів дослідження – флавоноїдів, які привертають значну увагу науковців і практиків, що працюють в різних напрямках біохімії, фармакології і медицини. Флавоноїди мають антиоксидантні, протизапальні, канцеростатичні властивості. Крім того вони здатні зв'язуватися з деякими білками, наприклад гідролазами, і модулювати їх активність, зв'язуватися з іонами металів та взаємодіяти з клітинними структурами. Це робить їх перспективними лікарськими препаратами, а також прекурсорами для розробки діагностичних зондів і біологічних сенсорів.

Також флавоноїди є дуже зручними моделями для вивчення деяких фотохімічних процесів – фототаутомеризації, комплексоутворення у збудженому стані, фотодисоціації. Тому існує потреба в синтезі нових модельних структур для поглиблення знань щодо реакційної здатності збуджених молекул.

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

Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідних проєктів, що проводилися у відділах Радіохімії і радіоекології та Фізико-органічної хімії Науково-дослідного інституту хімії Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Матеріали, отримані дисертантом, були використані в проєкті МОН №0122U001387 "Флуоресцентні гетероциклічні ліганди для зв'язування, аналізу та накопичення радіоактивних ізотопів двовалентних іонів металів" а також в проєкті НФДУ № 0124U005059. Функціоналізовані флуоресцентні органогелі для виявлення, накопичення і моніторингу радіонуклідів і металів-екотоксикантів (грант 2023.03/0083).

3. Ступінь обґрунтованості основних положень і висновків, сформульованих у дисертації.

Обґрунтованість основних положень і висновків роботи базується на широкому використанні фізико-хімічних методів аналізу отриманих сполук – ^1H і ^{13}C ЯМР спектроскопії, мас-спектрометрії, абсорбційної і флуоресцентної електронної спектроскопії, рентгено-структурного аналізу. Отримані результати є статистично значущими. Висновки щодо спектральних властивостей, параметрів прототропних рівноваг, комплексоутворення і екстракційного розділення також підтверджувалися шляхом синтезу і дослідження модельних сполук.

Ілюстративний матеріал (таблиці, графіки, рисунки) є інформативним і переконливо демонструє ключові результати.

Висновки сформульовані чітко, логічно пов'язані з метою й завданнями дослідження та підтверджені фактичними даними. Усі розділи дисертації узгоджені між собою та підпорядковані основній науковій ідеї. Робота виконана на високому науковому рівні, а її структура та мова відповідають вимогам до дисертаційних досліджень.

4. Наукова новизна одержаних результатів.

Дисертаційна робота містить значну кількість нових результатів. В

процесі отримання флавонолів з різними замісниками в боковому бензеновому кільці дисертант оптимізував методи синтезу сполук раніше описаних в літературі, а також отримав нові сполуки. Були вивчені спектральні властивості прототропних форм флавонолів, що містять алкоксигрупи в положенні C4', експериментально отримано сталі рівноваг між ними. З використанням молекулярного докінгу та флуоресцентного аналізу було досліджено механізм взаємодії флавонолів з замісниками у положеннях C3' і C4' з білками, зокрема β-глюкозидазою. Досліджено ефективність міжфазної екстракції іонів металів за рахунок комплексоутворення іонів з цільовими флавонолами.

5. Повнота викладу основних положень дисертації в опублікованих працях та апробація результатів дисертації.

За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 5 статей, серед яких: 4 статті, що індексується в базах даних Scopus і Web of Science, а також одна стаття у фаховому виданні, включеному до переліку МОН України. Матеріали дисертаційної роботи були апробовані на науковій конференції з міжнародною участю: Всеукраїнська конференція «Chemistry, Physics and Surface Technology» (CFST-2024), де опубліковано тези доповіді.

Публікації відповідають вимогам МОН України, особистий внесок здобувача у співавторських роботах є вагомим.

6. Оцінка змісту дисертації, її завершеності та відповідності встановленим вимогам.

Дисертаційна робота викладена на 172 сторінках, складається з анотації, змісту, літературного огляду, основної частини, списку використаних джерел (149 посилань) та 2 додатків. Об'єм основної частини – 126 с. (4.5 авторських аркушів). Робота ілюстрована 82 рисунками та 18 таблицями.

Робота логічно структурована, усі розділи узгоджені між собою і підпорядковані основній науковій ідеї. Оформлення відповідає вимогам до дисертаційних робіт.

У вступі дисертаційної роботи автор чітко окреслює актуальність дослідження, послідовно формулює його мету, завдання, визначає наукову

новизну та практичну значущість.

Огляд літератури свідчить про високий рівень обізнаності автора із сучасним станом проблеми. Дисертантом проаналізовано існуючі методи синтезу флавонолів, наведено сучасні відомості про спектральні параметри і прототропні рівноваги подібних сполук. Проаналізовано дані щодо міжфазної екстракції металів з використанням комплексоутворювачів. Показано практичне значення вивчення спектральних і екстракційних параметрів досліджуваних флавонолів.

Основний розділ, логічно пов'язаний з літературним оглядом, складається з шести підрозділів присвячених синтезу похідних 4'-R-оксифлавонолів, вивченню спектрально-флуоресцентних властивостей отриманих сполук в розчинах і в твердому стані, дослідженню їх протолітичних рівноваг. Останні підрозділи присвячені дослідженням зв'язування досліджуваних флавонолів і модельних сполук з іонами металів з використанням екстракційних методів і з молекулами білків, з використанням докінгу і флуоресцентної спектроскопії.

Треба відмітити, що дисертаційна робота містить як нову інформацію щодо синтезу флавонолів, так і велику кількість теоретичних і фізико-хімічних досліджень, що вказує на широкий кругозір автора, наявність досвіду роботи в різних царинах хімічної науки.

Висновки, подані в дисертації, цілком обґрунтовані, відображають досягнення поставленої мети та вирішення основних наукових завдань. Практичні рекомендації мають прикладне значення, впливають із результатів дослідження і можуть бути використані в розробці нових біологічних зондів, металофлуорохромних індикаторів, нових екстракційних флуоресцентних методів аналізу металів.

Додатки до основної частини роботи містять інформацію щодо структури отриманих сполук, що підтверджує правильність зроблених висновків.

Оформлення дисертації відповідає вимогам «Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня

доктора філософії» (постанова Кабінету Міністрів України від 12.01.2022 р. №44), та наказу Міністерства освіти і науки України від 12.01.2017 р. № 40 «Про затвердження вимог до оформлення дисертації».

7. Практичне значення одержаних результатів.

Автором дисертації доведено, що отримані результати можуть бути використані для створення нових флуоресцентних зондів та сенсорів для виявлення іонів металів і їх екстракційного аналізу, для розробки флуоресцентних біосенсорів для дослідження білково-лігандних взаємодій. Отримані результати дозволяють розробляти нові підходи щодо синтезу біологічно активних флавонолів для потреб фармацевтичної промисловості.

8. Дотримання академічної доброчесності.

За результатами аналізу дисертаційної роботи Демидова О.О. та відповідних наукових публікацій, ознак академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації або фальсифікації результатів дослідження не виявлено. Дисертація є самостійним науковим дослідженням здобувача, а всі текстові запозичення супроводжуються належними посиланнями на відповідні джерела, що свідчить про дотримання автором академічної доброчесності.

9. Зауваження та дискусійні запитання щодо змісту дисертації.

Дисертаційна робота не містить суттєвих недоліків, які б впливали на її наукову цінність. Зауваження мають лише дискусійний або уточнюючий характер.

При рецензуванні роботи виникли незначні зауваження, які можна обговорити в рамках наукової дискусії:

- Аналізуючи отримані і досліджені дисертантом флавоноли, виникає враження, що тематика дисертації ширша, ніж висвічується в її назві. Так, велика кількість досліджуваних і модельних сполук мають не тільки 4'-, але й 3'-R-оксигрупи. Було б добре пояснити,

чому автори наголошують саме на важливості вивчення замісників в положенні C4'.

- Дисертант синтезував не тільки нові, але й вже відомі флавоноли, про що свідчать відповідні посилання. Не зважаючи на автором проводився повний фізико-хімічний аналіз всіх отриманих сполук. Для вже відомих сполук було б доречно відмітити, що отримані фізико-хімічні дані відповідають таким, що наведені у відповідних джерелах.

10. Загальний висновок та оцінка дисертаційної роботи.

Представлена дисертаційна робота Демидова Олексія Олеговича є завершеним науковим дослідженням, спрямованим на дослідження маловивчених 4'-R- і 3'-R-оксипохідних флавонолів – їх синтезу, спектральних властивостей, взаємодій з іонами металів та молекулами білків.

Результати дисертації мають вагомe теоретичне і практичне значення, відповідають сучасним вимогам до дисертаційних робіт, зокрема, Порядку присудження ступеня доктора філософії (КМУ № 44 від 12.01.2022 р., ред. 2024 р.) та вимогам МОН України. Дисертація виконана самостійно, належним чином апробована, результати підтверджені науковими публікаціями. Демидов Олексій Олегович, таким чином, заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії.

Офіційний опонент:

Професор Київського національного
університету імені Тараса Шевченка,
доктор хімічних наук, професор



Зоя ВОЙТЕНКО

Zoia VOITENKO

Signature numérique de Zoia

VOITENKO

Date : 2025.07.28 15:50:49

+02'00'

Голові разової спеціалізованої
вченої ради Харківського
національного університету
імені В.Н. Каразіна професору
Олександру КОРОБОВУ
майдан Свободи 4, м. Харків,
61022

ВІДГУК

офіційного опонента, доктора хімічних наук, проректора з наукової роботи, доцента кафедри хімії та експертизи харчової продукції Чернівецького національного університету імені Юрія Федьковича Халавки Юрія Богдановича на дисертаційну роботу Демидова Олексія Олеговича «Синтез та дослідження протолітичних рівноваг похідних 4'-гідроксифлавону», подану на здобуття наукового ступеня доктора філософії галузі знань 10 – «Природничі науки» за спеціальністю 102 – «Хімія»

1. Актуальність теми дослідження.

Флавоноли є важливим класом природних біоактивних сполук, які завдяки своїм спектральним властивостям та здатністю до комплексоутворення знаходять широке застосування як флуоресцентні зонди для дослідження біологічних систем та хімічного аналізу. Існує потреба в синтезі нових сполук цього класу, дослідженні їх кислотно-основних властивостей, вивченні їх впливу на перенос іонів металів в двофазних середовищах, поглибленні розуміння реакційної здатності збуджених молекул. Тому тематика дослідження є актуальною і важливою для розвитку як органічної хімії, так і суміжних наук: фотохімії, аналітичної хімії, тощо.

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

Дисертаційна робота є частиною досліджень, що проводилися у відділах Радіохімії і радіоекології та Фізико-органічної хімії Науково-дослідного інституту хімії Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Зокрема підтримка досліджень забезпечувалася проєктом МОНУ №0122U001387 "Флуоресцентні гетероциклічні ліганди для зв'язування, аналізу та накопичення радіоактивних ізотопів двовалентних іонів металів", а також проєктом НФДУ № 0124U005059. Функціоналізовані флуоресцентні органогелі для виявлення, накопичення і моніторингу радіонуклідів і металів-екотоксикантів (грант 2023.03/0083).

3. Ступінь обґрунтованості основних положень і висновків, сформульованих у дисертації.

Надійність та достовірність результатів отриманих експериментальним шляхом підтверджуються за допомогою використання сучасних та взаємодоповнювальних методів, які були використані в дисертаційному дослідженні, а саме: ^1H і ^{13}C ЯМР спектроскопії, мас-спектрометрії, абсорбційної і флуоресцентної електронної спектроскопії, рентгено-структурного аналізу.

Надійність та достовірність результатів отриманих експериментальним шляхом підтверджуються за допомогою використання сучасних та взаємодоповнювальних методів, які були використані в дисертаційному дослідженні. Порівняння результатів комп'ютерного моделювання з експериментальними даними здійснено логічно та обґрунтовано.

Робота виконана на високому науковому рівні, а її структура та мова відповідають вимогам до дисертаційних досліджень.

4. Наукова новизна одержаних результатів.

Олексій Демидов оптимізував методи синтезу сполук раніше описаних в літературі, а також отримав нові сполуки. Для них досліджено спектральні властивості прототропних форм, експериментально отримано сталі рівноваги між цими формами. Обґрунтовано різницю оптичних властивостей

монокристалів окремих сполук у порівнянні з іншими. З використанням молекулярного докінгу та флуоресцентного аналізу було досліджено механізм взаємодії флавонолів з білковими молекулами, зокрема β -глюкозидазою. Досліджено ефективність міжфазної екстракції іонів металів за рахунок комплексоутворення іонів з цільовими флавонолами.

5. Повнота викладу основних положень дисертації в опублікованих працях та апробація результатів дисертації.

Основні результати дисертаційного дослідження викладені у 5 статтях, серед яких: 4 статті, що індексується в базах даних Scopus і Web of Science, а також одна стаття у фаховому виданні, включеному до переліку МОН України (категорія Б). Матеріали дисертаційної роботи були апробовані на науковій конференції з міжнародною участю: Всеукраїнська конференція «Chemistry, Physics and Surface Technology» (CFST-2024).

Публікації відтворюють основний зміст дисертації, об'єм і характер досліджень.

6. Оцінка змісту дисертації, її завершеності та відповідності встановленим вимогам.

Дисертація викладена на 172 сторінках, складається з анотації, змісту, літературного огляду, основної частини, списку використаних джерел (149 посилань) та 2 додатків. Основна частина – 126 с. (4.5 авторських аркушів). Робота ілюстрована 82 рисунками та 18 таблицями.

Робота структурована, усі розділи узгоджені між собою і підпорядковані логіці дослідження. Її оформлення загалом відповідає вимогам до дисертаційних робіт.

У вступі дисертаційної роботи автор окреслює актуальність дослідження, послідовно формулює його мету, завдання, визначає наукову новизну та практичну значущість.

Огляд літератури свідчить про високий рівень обізнаності автора із сучасним станом проблеми. У ньому проаналізовано існуючі методи синтезу флавонолів, наведено актуальні відомості про спектральні параметри і

прототропні рівноваги подібних сполук. Проаналізовано дані щодо методів та закономірностей міжфазної екстракції металів із використанням комплексоутворювачів.

Другий розділ, логічно пов'язаний з літературним оглядом, складається з шести підрозділів присвячених деталям синтезу похідних 4'-R-оксифлавонолів, вивченню спектрально-флуоресцентних властивостей отриманих сполук в розчинах і в твердому стані, дослідженню їх протолітичних рівноваг. В цьому ж розділі наведені результати зв'язування досліджуваних флавонолів і модельних сполук з іонами металів і з молекулами білків, та результати їх застосування в екстракційних методиках.

Висновки дисертації цілком обґрунтовані, підтверджуються текстом дисертації, відображають вирішення основних наукових завдань.

Додатки містять первинні дані, і інформацію щодо структури отриманих сполук, і підтверджують правильність зроблених висновків.

7. Практичне значення одержаних результатів.

Оптимізовано методики синтезу похідних флавонолів, що мають гідрокси-, метокси- та бензилоксигрупи в боковому бензеновому циклі. Розроблені синтетичні стратегії, що дозволили ефективно отримувати цільові сполуки з високими виходами та високим ступенем чистоти. Синтезовані сполуки можуть бути використані для створення нових флуоресцентних зондів та сенсорів для виявлення іонів металів і їх екстракційного аналізу. Дисертація є важливим внеском у розвиток підходів цілеспрямованого дизайну та синтезу біологічно активних флавонолів для потреб різних галузей промисловості.

8. Дотримання академічної доброчесності.

За результатами аналізу дисертаційної роботи Демидова О.О. та відповідних наукових публікацій, ознак академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації або фальсифікації результатів дослідження не виявлено. При використанні ідей та тверджень дисертантом вказані джерела інформації. В даній дисертаційній роботі не виявлено ознак академічного плагіату.

9. Зауваження та дискусійні запитання щодо змісту дисертації.

При ознайомленні з текстом виникли незначні зауваження:

1. Автор стверджує, що «флавоноли мають достатньо близькі коефіцієнти розподілу», проте в роботі цих даних не наведено.
2. На Рис. 2.30 та 2.31 Відносні значення ефективності екстракції іонів металів з використанням та без флавонолових лігандів наведені без відповідних їх розкидів, що, особливо у випадку невеликих різниць, ускладнює інтерпретацію.
3. Варто було б у обговорення більш детально навести порівняння з іншими лігандами які використовуються для екстракції досліджених металів.
4. Висновки до дисертації, особливо 3 і 5 мають дещо абстрактний характер і могли б бути більш конкретизовані із вказанням конкретних сполук, методів тощо.

Із технічних зауважень можна вказати наступні:

- Вступ не відображений в змісті дисертації.
- Об'єкти дослідження визначені як клас сполук, водночас це мали б бути закономірності певних властивостей.
- Не дуже зрозуміло чи не є помилкою термін «Боковому бензиновому кільці» (119 ст.)
- В таблиці 5 одним значенням у нм у кількох місцях вказані різні відповідники в cm^{-1}
- На Рис. 2.12 слід було позначити відповідні стани, яким відповідають обчислені значення енергій.

Дисертаційна робота не містить суттєвих недоліків, які б впливали на її наукову та кваліфікаційну цінність.

10. Загальний висновок та оцінка дисертаційної роботи.

Представлена дисертаційна робота Демидова Олексія Олеговича є комплексним завершеним, в межах поставлених завдань, науковим дослідженням, 4'-R- і 3'-R-оксипохідних флавонолів – їх синтезу, спектральних

властивостей, взаємодій з іонами металів та молекулами білків.

Результати дисертації мають вагомe теоретичне і практичне значення, відповідають сучасним вимогам до дисертаційних робіт. За актуальністю теми, обсягом виконаних досліджень, науковою і практичною цінністю отриманих результатів і висновків та формою викладу опонована дисертація є оригінальним авторським дослідженням, що відповідає вимогам наказу МОН України № 40 від 12 січня 2017 р. (зі змінами) «Про затвердження вимог до оформлення дисертації», Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії Постанова Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. № 44 (зі змінами)). Подана дисертаційна робота є завершеною працею, в якій отримано нові обґрунтовані результати, що мають наукову новизну, теоретичне та практичне значення, а її автор Демидов Олексій Олегович, таким чином, заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії зі спеціальності «Хімія».

Офіційний опонент:
доктор хімічних наук,
проректор з наукової роботи,
доцент кафедри хімії та експертизи харчової продукції
Чернівецького національного
університету імені Юрія Федьковича

Юрій ХАЛАВКА



Онлайн сервіс створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

ПРОТОКОЛ
створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

Дата та час: 14:29:46 30.07.2025

Назва файлу з підписом: Відгук Халавки на дисертацію Демидова О.О.doc.p7s
Розмір файлу з підписом: 75.3 КБ

Перевірені файли:

Назва файлу без підпису: Відгук Халавки на дисертацію Демидова О.О.doc
Розмір файлу без підпису: 58.0 КБ

Результат перевірки підпису: Підпис створено та перевірено успішно. Цілісність даних підтверджено

Підписувач: ХАЛАВКА ЮРІЙ БОГДАНОВИЧ

П.І.Б.: ХАЛАВКА ЮРІЙ БОГДАНОВИЧ

Країна: Україна

РНОКПП: 3035513132

Організація (установа): ДО ЧНУ

Код ЄДРПОУ: 02071240

Посада: ПРОРЕКТОР З НАУКОВОЇ РОБОТИ

Час підпису (підтверджено кваліфікованою позначкою часу для підпису від Надавача): 14:29:45
30.07.2025

Сертифікат виданий: КНЕДП АЦСК АТ КБ "ПРИВАТБАНК"

Серійний номер: 5E984D526F82F38F04000000EA7B8B01DFF18505

Алгоритм підпису: ДСТУ 4145

Тип підпису: Удосконалений

Тип контейнера: Підпис та дані в одному файлі (CAdES enveloped)

Формат підпису: З повними даними ЦСК для перевірки (CAdES-X Long)

Сертифікат: Кваліфікований

Версія від: 2025.02.05 13:00