

Голові разової спеціалізованої вченої ради  
Державної наукової установи  
«Науково-технологічний комплекс  
«Інститут монокристалів»  
Національної академії наук України»  
д.х.н., проф.  
Сергію ДЕСЕНКО

### **РЕЦЕНЗІЯ**

кандидата хімічних наук, доцента,  
заступника директора Інституту хімії функціональних матеріалів  
Державної наукової установи «Науково-технологічний комплекс  
«Інститут монокристалів» Національної академії наук України»

**Кулик Олесі Геннадіївни**

на дисертаційну роботу **Мяснікової Дар'ї Юріївни**  
«Дослідження супрамолекулярних комплексів типу “гість хазяїн” на основі  
циклодекстринів та кукурбіт[*n*]урилів»,  
подану до захисту на здобуття наукового ступеня доктора філософії  
за спеціальністю 102 «Хімія», Галузь знань 10 «Природничі науки»

#### **1. Актуальність дисертаційної роботи та її зв'язок з державними чи галузевими науковими програмами**

Супрамолекулярна хімія є однією з найдинамічніших галузей сучасної науки, що стрімко розвивається на стику органічної, фізичної та медичної хімії, матеріалознавства та інших суміжних дисциплін. Особливу увагу дослідників привертають макроциклічні рецептори, зокрема циклодекстрини, каліксарени та кукурбітурили, які здатні утворювати стабільні комплекси з різними молекулами типу «гість». Такі системи дозволяють суттєво змінювати властивості інкапсульованих речовин — підвищувати їх розчинність, стабільність, біодоступність, забезпечувати контрольоване вивільнення, а також захищати від впливу зовнішніх чинників. У прикладному аспекті це відкриває нові можливості для створення лікарських засобів із покращеними характеристиками, зменшення дози та/або частоти введення препаратів у ветеринарній практиці, а також розроблення агрохімікатів з контрольованим вивільненням. Саме в

цьому напрямі виконувалася дисертаційна робота Мяснікової Д.Ю., присвячена синтезу, теоретичним і експериментальним дослідженням фізико-хімічних властивостей супрамолекулярних комплексів типу «хазяїн–гість» на основі циклодекстринів (CD) і кукурбітурилів (CBn).

Звертає на себе увагу обґрунтований вибір молекул «гостей». Зокрема, досліджено 1-метилциклопропен (1-МЦП) — відомий регулятор росту рослин, що використовується для обробки плодоовочевої продукції, похідні дііндоліметану (DIM) — перспективні протимікробні, антивірусні та протипухлинні сполуки, а також похідні триазолілтіооцтової кислоти (ТТК) з вираженою біологічною активністю. Комплексне вивчення їх взаємодії з макроциклічними рецепторами дозволило глибше зрозуміти механізми зв'язування та створити підґрунтя для раціонального дизайну ефективних супрамолекулярних систем для потреб медицини, ветеринарії та агропромисловості.

Варто відзначити також практичну цінність роботи, що підтверджується розробкою методик кількісного визначення 1-МЦП у супрамолекулярних комплексах та газоповітряних сумішах, а також створенням нового багатокомпонентного препарату на основі  $\alpha$ -CD з 1-МЦП, ефективність якого підтверджено в лабораторних та реальних умовах.

Актуальність роботи також підтверджується її зв'язком з науковими темами відділу органічної та біоорганічної хімії НТК «Інститут монокристалів» НАНУ у рамках НДР відомчого замовлення НАНУ (№ держреєстрації 0119U101293 та 0122U002386) та грантів Національного фонду досліджень України (№ держреєстрації 0123U103756 та 0124U004748).

Таким чином, актуальність як фундаментальної, так і прикладної складових мети роботи не викликає жодного сумніву.

## **2. Ступінь обґрунтованості наукових положень в дисертації, їхні достовірність та новизна**

Наукові положення, сформульовані в дисертації Мяснікової Д.Ю., є добре обґрунтованими та підтвердженими як теоретичними, так і експериментальними дослідженнями. Достовірність отриманих результатів забезпечується використанням комплексу сучасних методів аналізу, включаючи УФ-спектрофотометрію,  $^1\text{H}$  ЯМР спектроскопію, термогравіметричний аналіз (TGA), диференціальну сканувальну калориметрію (DSC), високоефективну рідинну хроматографію (HPLC), газову хроматографію.

фію (GC), молекулярний докінг, квантово-хімічні розрахунки та молекулярно-динамічне моделювання. Комплексне застосування експериментальних і обчислювальних методів дозволило детально охарактеризувати супрамолекулярні системи типу «хазяїн–гість» та отримати узгоджені результати.

Авторка виокремила п'ять пунктів наукової новизни своєї роботи. Вони – логічні й безсуперечні. Так, наукова новизна роботи полягає у вперше розробленій методиці кількісного визначення 1-МЦП у супрамолекулярних комплексах шляхом дериватизації з подальшим аналізом методом HPLC, а також в адаптації GC методики для аналізу вмісту 1-МЦП у газоповітряному середовищі сховищ. Вперше здійснено комплексну теоретичну оцінку ймовірності утворення супрамолекулярних комплексів СВn і CD з похідними DIM та ТТК, з використанням молекулярного докінгу, молекулярної динаміки та квантово-хімічного моделювання. На основі отриманих розрахунків були синтезовані й охарактеризовані найбільш перспективні комплекси СВ(6–7) і CD з похідними DIM та ТТК.

Таким чином, результати дисертаційного дослідження мають високу наукову новизну, достовірність і обґрунтованість, підтверджені широким арсеналом сучасних методів дослідження.

### **3. Загальні дані про структуру дисертації та аналіз її змісту**

Рецензована дисертація є результатом завершеного наукового дослідження, що включає чітко сформульовану мету, літературний огляд сучасного стану проблеми, результати теоретичних розрахунків і експериментальних досліджень супрамолекулярних комплексів типу «хазяїн–гість», синтетичну частину, обговорення отриманих даних, висновки та список використаних джерел.

Робота має класичну структуру і складається з анотації, вступу, п'яти розділів основної частини, висновків та списку літератури.

**Анотація** до дисертації чітко відображає основні положення роботи та відповідає її змісту.

У **вступі** обґрунтовано актуальність теми, сформульовано мету та завдання, визначено об'єкти і предмет дослідження, а також розкрито наукову новизну та практичну значущість отриманих результатів.

**Перший розділ** присвячено огляду літератури. У ньому наведено сучасні уявлення про супрамолекулярні системи та обґрунтовано вибір макроциклічних рецеп-

торів – кукурбітурилів і циклодекстринів – як молекул «хазяїнів», а також біологічно активних молекул «гостей»: 1-МЦП, похідних DIM та ТТК.

У другому розділі розглянуто відомі методи дериватизації 1-МЦП, розроблено аналітичну методику для кількісного визначення 1-МЦП у супрамолекулярних комплексах з СВ6 та  $\alpha$ -CD за допомогою HPLC, а також адаптовано GC-методику для визначення вмісту 1-МЦП у газоповітряному середовищі. Окрім того, створено новий багатокомпонентний препарат на основі комплексу  $\alpha$ -CD з 1-МЦП, результати випробувань якого — разом з іншими комплексами — наведено як за лабораторних умов, так і у порожньому сховищі, що моделює реальні умови застосування.

Третій розділ присвячено супрамолекулярним системам на основі дііндолілметану та його похідних. Проведено молекулярний докінг, експериментальні дослідження у твердому стані та в розчинах, визначено константи стабільності комплексів DIM із CD та СВn. Вивчено вплив рецепторів на стабільність DIM під час зберігання, а також досліджено їх вплив на розчинність похідних DIM, що є важливим для підвищення біодоступності цих біологічно активних сполук.

У четвертому розділі досліджено супрамолекулярні комплекси кукурбітурилів (СВn) з похідними триазолілтіооцтової кислоти. Представлено результати DFT-розрахунків геометрії молекул кукурбітурилів, а також результати молекулярного докінгу, напівемпіричних квантово-хімічних розрахунків та молекулярно-динамічного моделювання комплексів СВn з похідними ТТК. Описано синтез і дослідження фізико-хімічних властивостей отриманих супрамолекулярних комплексів.

П'ятий розділ (експериментальна частина) містить детальний опис використаних матеріалів, методик синтезу вихідних сполук і цільових супрамолекулярних комплексів, а також процедури проведення хроматографічних, спектральних і термогравіметричних досліджень. Також у розділі наведено особливості проведення теоретичних розрахунків, зокрема молекулярного докінгу, квантово-хімічних розрахунків та МД моделювання.

Усі розділи логічно пов'язані між собою, забезпечують цілісне та глибоке розкриття теми дослідження.

**Висновки** дисертації лаконічно підсумовують основні результати дослідження, повністю відповідають поставленій меті та відображають наукові здобутки авторки, підтверджені значним обсягом експериментальних даних та теоретичних розрахунків.

Загалом робота відповідає всім вимогам до дисертації на здобуття ступеня доктора філософії. Вона має чітку структуру, послідовний виклад матеріалу, добре сформульовану мету та завдання, аргументований вибір об'єктів дослідження та коректну інтерпретацію наукових результатів. Здобувачка продемонструвала вміння глибоко аналізувати літературні джерела, застосовувати сучасні методи дослідження та комплексно підходити до розв'язання поставлених завдань.

#### **4. Повнота опублікування результатів дисертації, кількість наукових публікацій та конкретний особистий внесок здобувача**

Матеріали дисертаційного дослідження опубліковані у трьох статтях у фахових журналах, що індексуються в базах даних Scopus та Web of Science, одній главі у вітчизняній колективній монографії, а також представлені у десяти тезах доповідей на всеукраїнських і міжнародних наукових конференціях. Список публікацій містить чітке зазначення особистого внеску здобувачки, який охоплює синтез вихідних і цільових сполук, проведення фізико-хімічних вимірювань, спектрального аналізу комплексів, інтерпретацію результатів, а також участь у виконанні теоретичних розрахунків.

Здобувачка самостійно здійснила збір, аналіз і систематизацію літературних джерел за темою дослідження, брала активну участь у постановці наукових завдань, інтерпретації, обговоренні та узагальненні результатів, а також у підготовці наукових публікацій. Цей внесок повністю відповідає вимогам кваліфікації за спеціальністю 102 – Хімія в галузі знань 10 – Природничі науки та свідчить про високий рівень професійної підготовки.

На мою думку, основні наукові положення дисертації повністю та належним чином висвітлені авторкою у фахових виданнях, які пройшли незалежне рецензування та стали доступними науковій спільноті. Кількість, рівень публікацій і особистий внесок здобувачки свідчать про значущість проведеного дослідження та його наукову самостійність.

#### **5. Загальна оцінка дисертації та зауваження**

Рецензована дисертація є завершеною науковою працею, що вирізняється актуальністю тематики, науковою новизною результатів та їх практичною цінністю, безсумнівно підтверджуючи високу кваліфікацію авторки. Під час ознайомлення з роботою були виявлені наступні зауваження, які стосуються не суті наукових положень дисертації, а лише окремих недоліків оформлення і стилістики, та мають уточнювальний характер:

1) У роботі досліджено комплексоутворення DIM та його похідних з низкою рецепторів ( $\alpha$ -CD,  $\beta$ -CD, гідроксипропіл- $\beta$ -CD, CB6), тоді як з 1-МЦП одразу всі дослідження побудовані на його комплексах з CB6 та  $\alpha$ -CD. Чи проводилось більш детальне дослідження комплексоутворення 1-МЦП з цими рецепторами? Чи розглядалися інші макроциклічні рецептори як молекули «хазяїна» для 1-МЦП?

2) Чи розглядалася можливість масштабування синтезу описаних у роботі супрамолекулярних комплексів? З якими основними труднощами зазвичай стикаються при масштабуванні подібних систем? Чи здійснювалися спроби масштабування в межах цієї роботи?

3) В експериментальній частині описано синтез CB5, однак подальшого аналізу його застосування у реакціях комплексоутворення не надано. Чи використовувався CB5 як рецептор у дослідженнях? Якщо ні — з яких причин?

4) Очікувалося, що інкапсуляція DIM та його похідних у порожнини  $\alpha$ -CD та CB6 сприятиме покращенню їхньої розчинності, а відтак — біодоступності. Проте результати свідчать про відсутність суттєвого впливу інкапсуляції на розчинність. У чому тоді полягає практична користь утворення таких комплексів?

5) Для більшості одержаних комплексів проведено SEM аналіз морфології, однак для комплексу DIM з CB6 такі дані відсутні. При цьому утворення комплексу підтверджується лише термогравіметричним методом, де на термограмах як комплексів, так і механічних сумішей відсутні піки вільного DIM. Пік останнього з'являється лише при аналізі суміші без перетирання, але в той же час пік CB6 зсувається і не співпадає з піком вільного CB6. Чи можете пояснити таку поведінку? Чи проводився SEM-аналіз для цього комплексу (зокрема для порівняння з механічними сумішами з/без перетирання), і якщо ні — з якої причини?

6) В експерименті у порожньому сховищі встановлено, що ефективність вивільнення 1-МЦП знижується зі зниженням температури. Оскільки більшість сховищ функціонують при низьких температурах задля збереження свіжості продукції, чи розглядалися можливі шляхи подолання цієї проблеми?

7) Чи були спроби виростити кристали одержаних комплексів для рентгеноструктурного аналізу? Якщо так — які результати було отримано? Якщо ні — з яких причин це виявилось неможливим або недоцільним?

### **Відсутність порушень академічної доброчесності**

У дисертації та наукових публікаціях здобувача відсутні порушення академічної доброчесності.

## **6. Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам**

Вважаю, що дисертаційна робота Мяснікової Дар'ї Юріївни «Дослідження супрамолекулярних комплексів типу “гість-хазяїн” на основі циклодекстринів та кукурбіт[п]урилів» за актуальністю, новизною, рівнем і достовірністю отриманих наукових результатів відповідає вимогам Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії, який затверджено постановою Кабінету Міністрів України від 12.01.2022 № 44, а її авторка, Мяснікова Дар'я Юріївна, заслуговує присудження наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 102 Хімія в галузі знань 10 Природничі науки.

### **Офіційний рецензент:**

заступник директора Інституту хімії  
функціональних матеріалів  
Державної наукової установи «Науково-  
технологічний комплекс  
«Інститут монокристалів» Національної  
академії наук України»,  
к.х.н., доцент



Олеся КУЛИК