

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 24.1.150.01 НА БАЗЕ
ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО
УЧРЕЖДЕНИЯ НАУКИ ИНСТИТУТА ХИМИЧЕСКОЙ КИНЕТИКИ И
ГОРЕНИЯ ИМ. В. В. ВОЕВОДСКОГО СИБИРСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК МИНИСТЕРСТВА НАУКИ И
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ, ПО
ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЁНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА
НАУК

аттестационное дело № _____
решение диссертационного совета от 16.10.2024, № 19

О присуждении Тимошникову Виктору Александровичу, гражданину Российской Федерации, учёной степени кандидата физико-математических наук.

Диссертация *«Антиоксидантные и фотохимические свойства деферипрона в реакциях с участием переходных металлов»* в виде рукописи по специальности 1.3.17 – «химическая физика, горение и взрыв, физика экстремальных состояний вещества» принята к защите 09 июля 2024 г., протокол № 14, диссертационным советом 24.1.150.01 на базе Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института химической кинетики и горения им. В. В. Воеводского Сибирского отделения Российской академии наук (ИХКГ СО РАН), Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, 630090, г. Новосибирск, ул. Институтская, д. 3, приказ о создании диссертационного совета № 1511/нк-от 25.11.2016 года.

Соискатель, *Тимошников Виктор Александрович*, 1993 года рождения, на момент защиты диссертации работает в должности младшего научного сотрудника ИХКГ СО РАН. В 2020 году соискатель окончил аспирантуру Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет» (НГУ). С 2012 года В.А. Тимошников работает в ИХКГ СО РАН.

Диссертация выполнена в лаборатории магнитных явлений ИХКГ СО РАН.

Научный руководитель – доктор химических наук **Поляков Николай Эдуардович**, заведующий лабораторией магнитных явлений ИХКГ СО РАН.

Официальные оппоненты: доктор физико-математических наук, доцент **Бердинский Виталий Львович**, заведующий кафедрой биофизики и физики конденсированного состояния Физического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Оренбургский государственный университет» (ОГУ), г. Оренбург;

доктор физико-математических наук **Бабайлов Сергей Павлович**, главный научный сотрудник лаборатории химии полиядерных металл-органических соединений Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института неорганической химии А. В. Николаева Сибирского отделения Российской академии наук (ИНХ СО РАН), г. Новосибирск; - дали **положительные отзывы** на диссертацию.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт «Международный томографический центр» Сибирского отделения Российской академии наук (МТЦ СО РАН), г. Новосибирск, в своём **положительном заключении**, подписанном кандидатом химических наук, старшим научным сотрудником лаборатории Фотохимических радикальных реакций МТЦ СО РАН **Кирютиным Алексеем Сергеевичем**, утверждённом директором МТЦ СО РАН, доктором физико-математических наук **Фединым Матвеем Владимировичем**, указала, что данная диссертационная работа удовлетворяет требованиям п. 9 Положения «О порядке присуждения учёных степеней», утверждённом Постановлением правительства РФ от 24.09.2013 № 842 (в действующей редакции), а её автор, Тимошников В.А.,

заслуживает присвоения ему искомой учёной степени кандидата физико-математических наук по специальности 1.3.17 – «химическая физика, горение и взрыв, физика экстремальных состояний вещества».

В положительном заключении ведущей организации имеются следующие замечания и вопросы.

(1) В главе 4 автор предполагает структуру побочного продукта 1 как катион димера на основе данных ХПЯ, однако это выглядит недостаточно обоснованным. Желательно предоставить более веские доказательства, например, двумерные спектры ЯМР, которые могли бы подтвердить предложенные предположения. Не хватает рисунка, демонстрирующего все ХПЯ спектры деферипрона в различных условиях. Наличие такого графика улучшило бы восприятие данных и их интерпретацию, наглядно показывая различия в химических сдвигах продуктов.

(2) В главе 6 обсуждается влияние деферипрона на перекисное окисление линолевой кислоты в мицеллах в водной среде, однако неясно, как линолевая кислота в закрытых агрегатах мицелл подвержена окислению и как именно деферипрон может влиять на этот процесс? Также необходимо уточнить, как отличить антиоксидантную функцию деферипрона от стабилизирующей функции мицеллы. Насколько мицелла является подвижным и динамическим объектом, чтобы внутрь нее могла проникать перекись водорода и окислять ненасыщенные углеродные связи?

Соискатель имеет 12 научных работ (из них 7 по теме диссертации), опубликованных в отечественных и международных рецензируемых научных изданиях, входящих в список ВАК. Шестнадцать работ опубликованы в материалах всероссийских и международных конференций и симпозиумов.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. **Timoshnikov V.A.**, Klimentiev V.I., Polyakov N.E., Kontoghiorghes G.J. Photoinduced transformation of iron chelator deferiprone: Possible implications in drug metabolism and toxicity // *J. Photochem. Photobiol. A Chem.* 2014. Vol. 289. P. 14–21.
2. **Timoshnikov V.A.**, Kobzeva T. V., Polyakov N.E., Kontoghiorghes G.J. Inhibition of Fe²⁺- and Fe³⁺- induced hydroxyl radical production by the iron-chelating drug deferiprone // *Free Radic. Biol. Med.* 2015. Vol. 78. P. 118–122.
3. **Timoshnikov V.A.**, Kobzeva T., Selyutina O.Y., Polyakov N.E., Kontoghiorghes G.J. Effective inhibition of copper-catalyzed production of hydroxyl radicals by deferiprone // *J. Biol. Inorg. Chem.* 2019. Vol. 24, № 3. P. 331–341.
4. **Timoshnikov V.A.**, Kobzeva T.V., Polyakov N.E., Kontoghiorghes G.J. Redox Interactions of Vitamin C and Iron: Inhibition of the Pro-Oxidant Activity by Deferiprone // *Int. J. Mol. Sci.* 2020. Vol. 21, № 11. P. 3967.
5. Kontoghiorghes G.J., Kolnagou A., Kontoghiorghes C.N., Mourouzidis L., **Timoshnikov V.A.**, Polyakov N.E. Trying to Solve the Puzzle of the Interaction of Ascorbic Acid and Iron: Redox, Chelation and Therapeutic Implications // *Medicines.* 2020. Vol. 7. P. 45.
6. **Timoshnikov V.A.**, Kichigina L.A., Selyutina O.Yu., Polyakov N.E., Kontoghiorghes G.J. Antioxidant Activity of Deferasirox and Its Metal Complexes in Model Systems of Oxidative Damage: Comparison with Deferiprone // *Molecules.* 2021. Vol. 26, № 16. P. 5064.
7. **Timoshnikov V.A.**, Selyutina O.Y., Polyakov N.E., Didichenko V., Kontoghiorghes G.J. Mechanistic Insights of Chelator Complexes with Essential Transition Metals: Antioxidant/Pro-Oxidant Activity and Applications in Medicine // *Int. J. Mol. Sci.* 2022. Vol. 23, № 3. P. 1247.

На автореферат диссертации поступило 5 отзывов. Все отзывы положительные, три содержат замечания. Отзывы поступили от:

- Доктора химических наук, профессора **Перловича Германа Леонидовича**, руководителя научно-исследовательского направления «Разработка новых фармацевтических форм лекарственных соединений и материалов биомедицинского назначения» Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института химии растворов им. Г.А. Крестова Российской академии наук;
- Доктора физико-математических наук **Надолинного Владимира Акимовича**, главного научного сотрудника лаборатории физико-химических методов исследования газовых сред ИНХ СО РАН;
- Кандидата химических наук **Волынкина Виталия Анатольевича**, заведующего кафедрой общей, неорганической химии и информационно-вычислительных технологий в химии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный университет» (ФГБОУ ВО «КубГУ»); доктора химических наук **Букова Николая Николаевича**, профессора той же кафедры ФГБОУ ВО «КубГУ».
- Кандидата физико-математических наук **Александра Георгиевича Марьясова**, старшего научного сотрудника лаборатории магнитной радиоспектроскопии Федерального государственного бюджетного учреждения науки Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук;

- Кандидата химических наук **Сухова Бориса Геннадьевича**, ведущего научного сотрудника Лаборатории наночастиц ИХКГ СО РАН.

Замечания по автореферату касаются: 1) недостаточного раскрытия материала диссертации в автореферате (**д.ф.-м.н. Надолинный В.А.**); 2) опечаток и неточностей в тексте автореферата (**д.ф.-м.н. Надолинный В.А.**); 3) отсутствия эталонного сигнала в спектрах ЭПР при снятии концентрационной зависимости деферипрона с ионами железа со спиновой ловушкой ТМЮ (**д.ф.-м.н. Надолинный В.А.**); 4) отсутствия расшифровки аббревиатур используемых реагентов (AQDS, Trp) в тексте автореферата (**д.ф.-м.н. Надолинный В.А.**); 5) отсутствия обсуждения изобестической точки на рисунке трансформации спектра раствора деферипрона при концентрации хлорида цинка (Рис. 3А) (**к.ф.-м.н. Марьясов А.Г.**); 6) отсутствия описания комплексообразования деферипрона с ионами металлов, структур хелатных комплексов (**к.х.н. Волынкин В.А., д.х.н. Буков Н.Н.**); 7) формата значений констант и приводимых погрешностей (**к.х.н. Волынкин В.А., д.х.н. Буков Н.Н.**).

В положительных отзывах оппонентов имеются следующие замечания, вопросы и пожелания.

Бабайлов С.П. (1) отметил отсутствие описания хелатных комплексов деферипрона с ионами Fe(II) и спросил по поводу термодинамической устойчивости комплексов нейтрального радикала деферипрона по отношению к катионам Fe(III) и Fe(II) (Схема 11, стр. 62); (2) задал вопрос о практическом применении результатов анализа фотохимических свойств хелатного комплекса $[\text{Fe}^{\text{III}}\text{L}_3]$ в медицине, с учетом того, что большая часть света должна поглощаться биомолекулами организма; (3) неточности формулировок при описании рисунка 37 (стр. 105); (4) стилистических ошибок при описании рисунков 23 (стр. 79) и 31 (стр. 93); (5) отсутствия расшифровок сокращений для AQDS и NADH.

Бердинский В.Л. (1) задал вопрос о причинах выбора аскорбиновой кислоты для исследования взаимодействия с деферипроном; (2) задал вопрос о причинах увеличения скорости фотораспада деферипрона в хелатных комплексах; (3) указал на отсутствие рисунков химических структур доноров и акцепторов электрона в исследованиях по изучению фотохимической активности деферипрона; (4) отметил отсутствие подробного объяснения схемы 12, в частности вывода об образовании фотопродукта из триплетной ион-радикальной пары.

Во всех отзывах отдельно отмечается, что указанные замечания не снижают научной и практической значимости диссертационной работы. Все отзывы заканчиваются выводом, что диссертационная работа Тимошникова В.А. **полностью соответствует** требованиям, которые ВАК предъявляет к кандидатским диссертациям, а её автор – Тимошников В.А. – заслуживает присуждения учёной степени кандидата физико-математических наук по специальности 1.3.17.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается компетентностью оппонентов и сотрудников ведущей организации в области фотохимии, а также методах магнитной радиоспектроскопии, что подтверждается наличием у них публикаций ряда научных работ в данной области исследований, в том числе соответствующих тематике диссертационного исследования соискателя и опубликованных в ведущих российских и международных журналах и изданиях.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

— Экспериментально *установлены* фотохимические свойства деферипрона в реакциях с донорами и акцепторами электрона. *Описаны* механизмы фотохимических реакций, структуры основных радикальных интермедиатов и первичных фотопродуктов.

- *Показано*, что деферипрон ингибирует генерацию гидроксильных радикалов в реакциях Фентона и фото-Фентон с участием ионов переходных металлов.
- *Установлено*, что аскорбиновая кислота проявляет как антиоксидантную, так и про-оксидантную активность в реакции Фентона с участием ионов железа и меди.
- *Показано*, что деферипрон ингибирует перекисное окисление мицелл линолевой кислоты с участием ионов железа и меди. Рассчитаны эффективные константы скорости инициации и терминации перекисного окисления линолевой кислоты. Показано, что деферипрон эффективней деферазирокса ингибирует перекисное окисление мицелл линолевой кислоты с участием ионов железа и меди.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики заключается в том, что экспериментальные результаты работы расширили базу знаний по фотохимическим свойствам хелаторов на основе производных пиридинона, улучшено понимание антиоксидантного механизма деферипрона в реакциях с участием ионов железа и меди. Полученные результаты могут послужить основой для создания эффективных препаратов для лечения заболеваний, связанных с избытком переходных металлов.

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что: *сделанные выводы и полученные научные результаты* основаны на применении современных экспериментальных методов, теоретических и численных подходов; *проведены* тщательные экспериментальные измерения и полученные результаты согласуются с известной совокупностью экспериментальных данных.

Личный вклад соискателя состоит в поиске, анализе и обобщении литературных данных по теме исследования, проведения подавляющего

большинства экспериментов по исследованию антиоксидантной активности деферипрона в темновых и фотоиндуцированных реакциях. Соискатель принимал непосредственное участие в обработке и анализе полученных данных, формулировке выводов. Подготовка тезисов и статей по теме диссертации осуществлялась совместно с научным руководителем и соавторами работ.

Диссертация выполнена на высоком научном уровне и представляет собой законченное исследование с актуальными задачами и содержательными, фундаментальными и практически важными результатами. Материалы диссертации соответствуют требованиям специальности 1.3.17 (п.1 «экспериментальные методы исследования химической структуры и динамики химических превращений», п.2 «структура и свойства вандерваальсовых молекул, комплексов, ридберговских молекул, кластеров, ассоциатов, пленок, адсорбционных слоев, интеркалятов, межфазных границ, мицелл, дефектов», п. 5 «химические механизмы реакций и управление реакционной способностью» и п. 6 «строение, структура, и реакционная способность интермедиатов химических реакций»). Соискатель Тимошников В.А. успешно ответил на все задаваемые ему в ходе заседания вопросы из зала, на замечания оппонентов, ведущей организации и в отзывах на автореферат. Соискатель согласился со всеми техническими замечаниями и пожеланиями, по научным вопросам были даны аргументированные и четкие ответы.

На заседании *16 октября 2024 г.* диссертационный совет постановил: за решение научной проблемы определения антиоксидантных и фотохимических свойств деферипрона в реакциях с участием переходных металлов, присудить ***Тимошникову Виктору Александровичу*** учёную степень кандидата физико-математических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 17 человек, из них 11 докторов наук по специальности

рассматриваемой диссертации, участвовавших в заседании и голосовании, из 24 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за присуждение учёной степени – 17, против присуждения учёной степени – 0, недействительных бюллетеней – 0.

Председатель диссертационного совета,

д-р хим. наук, доцент

Онищук Андрей Александрович

Ученый секретарь диссертационного совета,

канд. хим. наук

Поздняков Иван Павлович

«18» октября 2024 г.

