

## ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу Тимошников Виктора Александровича «АНТИОКСИДАНТНЫЕ И ФОТОХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ДЕФЕРИПРОНА В РЕАКЦИЯХ С УЧАСТИЕМ ПЕРЕХОДНЫХ МЕТАЛЛОВ», представленную на соискание ученой степени кандидата физико-математических наук по специальности 1.3.17 – химическая физика, горение и взрыв, физика экстремальных состояний вещества.

Работа Тимошников В.А. посвящена исследованию антиокислительных свойств деферипрона и его хелатных комплексов с ионами металлов переменной валентности в темновых и фотоиндуцированных реакциях. Актуальность поставленной цели связана с применением этого препарата для лечения заболеваний, связанных с избытком металлов в организме, от которых страдают сотни тысяч людей. Автором впервые проведено разностороннее исследование окислительно-восстановительных свойств деферипрона и его хелатных комплексов с ионами металлов с использованием набора физико-химических методов, включая методы ЯМР, ХПЯ и ЭПР со спиновыми ловушками на модельных системах. В этом контексте научная новизна работы не вызывает сомнений.

Диссертационная работа состоит из введения, 6 глав, выводов, списка сокращений и списка цитируемой литературы. Диссертация изложена на 127 страницах и включает 7 таблиц, 18 схем, 37 рисунков и 190 ссылок на цитируемую литературу.

Первая глава - это литературный обзор по тематике диссертационной работы. В ней подробно описаны биологические, медицинские и физико-химические свойства ионов железа и меди в темновых и фотоиндуцированных реакциях. Особое внимание уделено описанию хелаторов ионов металлов, применяемых для лечения заболеваний, связанных с избытком металлов в организме (а именно препаратов группы гидроксипиридинов и деферипрона, основного объекта данного исследования). Материалы этой главы свидетельствуют о хорошем знании автором литературы по рассматриваемым проблемам.

Вторая глава посвящена экспериментальным методам. Описаны использованные в работе методы ЯМР, ХПЯ, ЭПР со спиновыми ловушками и оптической спектрофотометрии, а также описана процедура приготовления мицелл линолевой кислоты. Также подробно описано экспериментальное оборудование и химические реактивы.

В третьей главе представлены результаты исследования хелатирования деферипрона ионов меди, кальция, цинка и алюминия методом оптической спектрофотометрии с использованием предварительно написанной программы на языке Python. В результате были рассчитаны стехиометрии, константы равновесия и экстинкции хелатных комплексов деферипрона с ионами металлов.

В четвертой главе представлены результаты исследования фотохимической активности чистого деферипрона и его хелатных комплексов с ионами металлов методами ЯМР, ХПЯ и оптической спектрофотометрии. Показано, что деферипрон проявляет как электрон-донорные, так и электрон-акцепторные свойства в фотоиндуцированных реакциях. Представлены основные первичные продукты фотоиндуцированных реакций и структуры радикальных интермедиатов. Хелатирование деферипрона, как оказалось, ускоряет его фотодеградацию.

Пятая глава посвящена изучению влияния деферипрона на генерацию активных кислородных радикалов в темновых и фотоиндуцированных реакциях с участием ионов железа и меди. Установлено, что во всех исследуемых системах, включая реакцию Фентона и фото-Фентон, деферипрон проявляет антиоксидантные свойства и ингибирует генерацию активных кислородных радикалов. Различия в ингибировании деферипроном генерации активных кислородных радикалов в зависимости от соотношения концентраций лиганд:металл указывает на стерический механизм антиоксидантной активности хелатора. Показано, что аскорбиновая кислота проявляет как антиоксидантную, так и про-оксидантную активность в системе с участием хелатных комплексов деферипрона с ионами парамагнитных металлов. Предложен механизм взаимодействия аскорбиновой кислоты с хелатными комплексами деферипрона с ионами железа, основанный на образовании смешанных хелатных комплексов.

Шестая глава посвящена исследованию механизмов антиоксидантной активности деферипрона в реакции перекисного окисления мицелл линолевой кислоты с участием ионов железа и меди. Показано, что деферипрон ингибирует реакцию инициации и терминации перекисного окисления линолевой кислоты. Сравнение с другим препаратом-хелатором деферазироксом в реакции перекисного окисления показывает более высокую антиоксидантную эффективность деферипрона.

В целом представленная диссертация является законченным научным исследованием, выполненным с использованием современных экспериментальных методов. Полученные автором экспериментальные данные и выводы не вызывают сомнения в их достоверности. Диссертационная работа соответствует специальности — химическая физика, горение и взрыв, физика экстремальных состояний вещества. В ходе работы Тимошников Е.А. получено много новых и интересных результатов, наиболее важными из которых являются: (1) Установление механизмов взаимодействия деферипрона в фотоиндуцированных реакциях с донорами и акцепторами электрона, а также структуры первичных радикальных интермедиатов и основных продуктов реакции; (2) Характеризация окислительно-восстановительного взаимодействия деферипрона с

ионами железа и меди реакции Фентона и перекисного окисления липидов. Результаты исследования позволили существенно продвинуться в понимании процессов.

Диссертационная работа апробирована на шестнадцати всероссийских и международных конференциях и опубликована в 7 статьях в журналах, рекомендованных ВАК. Достоверность результатов, новизна и высокий научный уровень проделанной работы не вызывает сомнений. Автореферат полностью отражает содержание диссертации и соответствует содержанию опубликованных статей. Считаю, что представленная работа соответствует требованиям ВАК, предъявляемым к кандидатским диссертациям.

Замечания:

- 1) В диссертации проводятся детальные исследования комплекса деферипрона только с катионом Fe(III) и не описываются хелатные комплексы с Fe(II). С одной стороны, возникает вопрос «почему», а с другой стороны, можно ли пояснить какова, например, термодинамическая устойчивость комплексов нейтрального радикала деферипрона, представленного на Схеме 11 (стр. 62), по отношению к катионам Fe(III) и Fe(II)?
- 2) Принимая во внимание спектры поглощения хелатного комплекса  $[Fe^{II}L_3]$  и гемоглобина в теле человека, можно предположить, что значительная часть светового излучения, проникающего сквозь кожу будет поглощено биомолекулами самого организма, например, гемоглобином. В связи с этим, возникает вопрос: при каких обстоятельствах и в каком диапазоне параметров полученные в работе результаты могут быть использованы для практической медицины?
- 3) На Рис. 9 Автореферата (стр.22) и Рис.37 диссертации (стр. 105) напечатано: «Графики построены согласно обратному изменению интегрального сигнала интенсивности протонов ЛК...». Видимо, автор имел в виду: «Графики построены согласно обратному изменению интегральной интенсивности сигнала протонов ЛК...».
- 4) Ранее на рисунках, где изображены спектры ЯМР и спектры  $^1H$  ХПЯ, при публикации во многих научных журналах требовалось указывать наряду с единицами измерения (например, м.д.) также и наименование шкалы. Однако, в последнее время значительная часть журналов не требует указания шкалы (при этом предполагается, что шкала  $\delta$ ). На мой взгляд в диссертациях для полноты желательно на спектрах ЯМР все-таки указывать эту шкалу. Оформление диссертации выиграло бы, если бы автор указал шкалу  $\delta$  на Рис. 23 (стр. 79) и Рис.31 (стр. 95) диссертации.

5) Диссертационная работа написана четким, лаконичным языком. Однако, автор порой впадает в другую крайность: компоненты исследуемых систем в подписях к рисункам даются в форме аббревиатуры, что затрудняет восприятие информации для неподготовленного читателя. При этом для большинства аббревиатур можно найти расшифровку в Списке сокращений на стр. 16, но и в этом списке я, например, не нашел расшифровки для AQDS и NADH, представленных на Рис. 10 (стр. 63). В связи с этим, необходимы пояснения автора.

Указанные замечания, однако, никоим образом не искажают существа представленной диссертационной работы «*Антиоксидантные и фотохимические свойства деферипрона в реакциях с участием переходных металлов*», которая по своей цели, научной новизне, практической значимости, а также представленным публикациям полностью отвечает требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» от 24.09.2013 №842 (в действующей редакции), а ее автор, *Тимошников Виктор Александрович*, безусловно, заслуживает присуждения ему ученой степени кандидата физико-математических наук по специальности 1.3.17 – химическая физика, горение и взрыв, физика экстремальных состояний вещества.

Официальный оппонент:

**Бабайлов Сергей Павлович,**

доктор химических наук, специальность 02.00.04 -- физическая химия,

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)

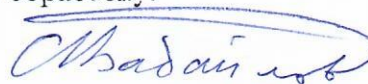
630090, Россия, г. Новосибирск, проспект Академика Лаврентьева, д. 00

Тел. 8(383) 330 89 57,

Электронная почта. [baбайlov@niic.nsc.ru](mailto:baбайlov@niic.nsc.ru)

Согласен на включение моих персональных данных в документы, связанные с работой диссертационного совета, и их дальнейшую обработку.

15.09.2024 г.

  
(С.П. Бабайлов)

Подпись Бабайлова С.П. заверяю:



*уч. секретарь ИНХ СО РАН  
Терасьева О.А.*