

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор Федерального государственного
бюджетного образовательного учреждения науки
Институт «Международный томографический
центр» Сибирского отделения Российской
академии наук

Профессор РАН, д.ф.-м.н. Федин М.В.



30 сентября 2024

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт «Международный томографический центр» Сибирского отделения Российской академии наук 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.

1. Актуальность темы диссертации

Актуальность исследования деферипрона заключается в его роли как эффективного хелатора, необходимого для лечения заболеваний, вызванных избытком переходных металлов, таких как железо и медь. Эти состояния сопровождаются окислительным стрессом из-за неконтролируемой генерации активных кислородных радикалов, что повреждает биомолекулы и нарушает жизненно важные процессы, включая энергетический обмен и воспалительные реакции. Деферипрон, обладая низкой токсичностью, высокой водорастворимостью и антиоксидантной активностью, представляет собой оптимальный инструмент для регулирования окислительно-восстановительных процессов. Несмотря на подтвержденную эффективность, механизм его антиоксидантного действия в реакциях с ионами металлов остается неясным, что делает изучение его свойств актуальным для координационной химии и медицины. Дополнительно, фототоксичность хелатных комплексов влияет на их фотохимические и фотофизические характеристики, что требует анализа фотохимической активности деферипрона. Эта информация важна для хранения и транспортировки препаратов, а также их использования в условиях высокой солнечной активности.

2. Теоретическая и практическая значимость работы

Полученные данные по стехиометрии, константам равновесия и экстинкциям хелатных комплексов могут быть использованы для дальнейшего изучения структур комплексов с пиридинпроизводными лигандами. Механизмы фотодегградации и антиоксидантной активности деферипрона и его комплексов с переходными металлами важны для понимания влияния хелаторов на клеточные окислительные процессы, такие как ферроптоз, а также для разработки более эффективных лекарств. Информация о взаимодействии аскорбиновой кислоты с металлами способствует уточнению механизма её действия в организме.

3. Научная новизна исследований и полученных результатов

Рассчитаны константы равновесия, экстинкции и стехиометрии хелатных комплексов деферипрона с ионами меди, кальция, цинка и алюминия в разных условиях. Определен механизм взаимодействия деферипрона с Fe(II) и основные пути его фотодегградации в реакциях с донорами и акцепторами электрона, как в присутствии, так и без ионов металлов. Исследован механизм антиоксидантной активности деферипрона в темновых и фотоиндуцированных реакциях с ионами Fe и Cu. Изучено взаимодействие его хелатных комплексов с аскорбиновой кислотой, проведен сравнительный анализ влияния деферипрона и деферазирокса на перекисное окисление липидов на примере линолевой кислоты.

4. Обоснованность и достоверность научных положений

Достоверность представленных в диссертационной работе результатов и заключений обусловлена использованием современных экспериментальных подходов, воспроизводимостью научных результатов и их согласием с литературными данными. Полученные результаты апробированы на ряде российских и международных конференций, таких как XVII International Youth Scientific School «Actual problems of magnetic Resonance and its application» (Казань, 2014), III International Youth Scientific School (Новосибирск, 2014), Mogan Mountain International Conference on Green Pharmaceuticals (Китай, 2016), The 26th International Conference on Chelation (Кипр, 2017), и другие. Основные материалы работы опубликованы в 7 статьях в высокорейтинговых рецензируемых научных журналах, таких как Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry, Free Radical Biology and Medicine, Journal of Biological Inorganic Chemistry, и International Journal of Molecular Sciences.

5. Методология

Для исследования использовались такие физико-химические методы, как ^1H ЯМР спектроскопия, спектрофотометрия в УФ и видимом диапазоне, ЭПР с использованием спиновых ловушек, масс-спектрометрия и химическая поляризация ядер (ХПЯ), включая временное разрешение (ВР-ХПЯ). Константы равновесия и экстинкции комплексов деферипрона с ионами металлов, а также

эффективные скорости окисления аскорбиновой кислоты ионами железа и меди в присутствии деферипрона были определены методом оптической спектрофотометрии

6. Общая характеристика работы

Введение диссертационной работы обосновывает актуальность темы исследования, формулирует цель и задачи работы, а также описывает научную новизну и практическое значение результатов. Введение также отражает личный вклад автора и полноту публикаций по теме диссертации.

Цель работы заключается в исследовании фотохимической и антиоксидантной активности деферипрона и его комплексов с ионами металлов с использованием различных физико-химических методов. Для достижения этой цели были поставлены следующие задачи:

-Исследовать координационные свойства деферипрона и его хелатных комплексов с ионами переходных и непереходных металлов.

-Установить механизм фотохимического взаимодействия деферипрона и его комплексов с ионами металлов в реакциях переноса электрона.

-Исследовать антиоксидантные свойства деферипрона в окислительно-восстановительных реакциях с образованием активных кислородных радикалов с участием ионов переходных металлов в гомогенных растворах и организованных средах.

Литературный обзор подчеркивает недостаток информации о фотохимической активности деферипрона и его комплексов, а также о механизмах антиоксидантной активности.

Глава 2 посвящена экспериментальным методам исследования, где представлены подходящие физико-химические методы, включая ядерный магнитный резонанс, электронный парамагнитный резонанс и оптическую спектрофотометрию.

Глава 3 исследует комплексообразование деферипрона с ионами Ca(II) , Zn(II) , Cu(II) и Al(III) , устанавливая стехиометрию и константы равновесия хелатных комплексов.

Глава 4 анализирует фотохимические реакции деферипрона с донорами и акцепторами электрона, а также описывает механизмы фотохимических реакций и радикальные интермедиаты.

Глава 5 демонстрирует антиоксидантную активность деферипрона в реакциях Фентона, подчеркивая влияние концентрации и pH на его активность.

Глава 6 сравнивает антиоксидантные свойства деферазирокса и деферипрона, подчеркивая различия в их эффектах из-за липофильности и механизмов разложения хелатных комплексов.

Таким образом, работа предоставляет всесторонний анализ фотохимической и антиоксидантной активности деферипрона и его комплексов, а также демонстрирует важность полученных результатов в области биохимии и медицины.

7. Замечания и вопросы по работе

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?

8. Заключение

Работа Тимошникова выполнена на высоком научном уровне с использованием широкого круга физико-химических методов исследования. Изложена ясным языком с минимальным количеством ошибок и опечаток, обладает целостностью и понятной логикой. В работе решены поставленные задачи, а объем соответствует требованиям. Автореферат диссертации соответствует основным положениям диссертации и её содержанию. Достоверность результатов и личный вклад автора не вызывает сомнений. **Указанные замечания не снижают оценку диссертации.** На основании вышеизложенного можно заключить, что диссертационная работа Тимошникова Виктора Александровича на тему «Антиоксидантные и фотохимические свойства деферипрона в реакциях с участием переходных металлов» по уровню выполнения, объему, актуальности, новизне и значимости полученных результатов представляет собой полноценное законченное научное исследование, имеющее важное значение для химии,

физики и медицины. Диссертация Тимошников В.А. соответствует критериям и требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, в том числе пункту 9 "Положения о присуждении ученых степеней", утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 года (в текущей редакции), а автор работы, **Тимошников Виктор Александрович**, заслуживает присуждения ученой степени кандидата физико-математических наук по специальности 1.3.17 - химическая физика, горение и взрыв, физика экстремальных состояний вещества.

Диссертация «Антиоксидантные и фотохимические свойства деферипрона в реакциях с участием переходных металлов» соискателя Тимошников В.А. и отзыв на неё были заслушаны и утверждены на общеинститутском семинаре МТЦ СО РАН 12 сентября 2024 (Протокол № 7, от 12 сентября 2024г.)

Отзыв подготовил:

Старший научный сотрудник лаборатории Фотохимических радикальных реакций МТЦ СО РАН, кандидат химических наук по специальности: 01.04.17 - Химическая физика, горение и взрыв, физика экстремального состояния вещества.

Кiryutin Алексей Сергеевич

Дата:

30 сентября 2024 г.

Контактные данные

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт

«Международный томографический центр» Сибирского отделения

Российской академии наук

Адрес: 630090, г. Новосибирск, ул. Институтская, 3а

Сайт: <https://www.tomo.nsc.ru/> Телефон: +7 (383) 333-14-48

Адрес электронной почты: itc@tomo.nsc.ru

Юрисконсульт А.С. Кириютин
заверено.

Ученый секретарь МТЦ СО РАН

Д.Ю.Ч. З.В.

30.09.24

