

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 24.1.038.01,
СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО
БЮДЖЕТНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ НАУКИ ИНСТИТУТА
БИОХИМИЧЕСКОЙ ФИЗИКИ ИМ. Н. М. ЭМАНУЭЛЯ РОССИЙСКОЙ
АКАДЕМИИ НАУК ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ
СТЕПЕНИ КАНДИДАТА НАУК

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 16.03.2022 г. № 1

О присуждении Зинатуллиной Карине Марсовне, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата химических наук.

Диссертация «Кинетика и механизм радикальных реакций гидрофильных тиолов» по специальности 1.4.4. Физическая химия принята к защите 22.12.2021 г. (протокол заседания № 9) диссертационным советом 24.1.038.01, созданным на базе Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института биохимической физики им. Н. М. Эмануэля Российской академии наук по адресу: 119334, Российская Федерация, г. Москва, ул. Косыгина, д.4; приказ Министерства образования и науки 105/нк от 11 апреля 2012 года.

Соискатель Зинатуллина Карина Марсовна, «08» июня 1991 года рождения, в 2013 году окончила Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский экономический университет имени Г.В. Плеханова» по специальности «Технология продуктов общественного питания». С 19.08.2014 по 20.08.2019 обучалась в аспирантуре Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института биохимической физики им. Н.М. Эмануэля Российской академии наук по специальности 02.00.04 – физическая химия (1.4.4. Физическая химия). В период подготовки диссертации с 2014 г. работала в должности инженера-исследователя, младшего научного сотрудника, с 2019 г. и по настоящее время работает в должности научного сотрудника лаборатории жидкофазного окисления Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федерального

исследовательского центра химической физики им. Н.Н. Семенова Российской академии наук.

Диссертация выполнена в лаборатории жидкофазного окисления Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федерального исследовательского центра химической физики им. Н.Н. Семенова Российской академии наук и в лаборатории фото- и хемилюминесцентных процессов Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института биохимической физики им. Н.М. Эмануэля Российской академии наук.

Научный руководитель – доктор химических наук, профессор Касаикина Ольга Тарасовна, главный научный сотрудник, и. о. заведующего лабораторией жидкофазного окисления Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федерального исследовательского центра химической физики им. Н.Н. Семенова Российской академии наук.

Официальные оппоненты:

Терентьев Александр Олегович, член-корреспондент РАН, профессор РАН, доктор химических наук, заведующий лабораторией исследований гомолитических реакций, заместитель директора Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук;

Мельников Михаил Яковлевич, доктор химических наук, профессор, заведующий кафедрой химической кинетики, заведующий лабораторией химической кинетики химического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова»

дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация – Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт проблем химической физики Российской академии наук, в своём положительном заключении, подписанном

заведующим лабораторией радикальных жидкофазных реакций, доктором химических наук Варламовым Владимиром Трофимовичем, заслушанном на заседании секции № 2 Ученого совета Института проблем химической физики РАН (отдел кинетики и катализа) и утвержденном заместителем директора Института, доктором химических наук Бадамшиной Эльмирой Рашатовной, отметила, что диссертационная работа связана с исследованием окислительного стресса, поскольку затрагивает вопросы утилизации активных форм кислорода эндогенными тиолами, что свидетельствует о ее актуальности. Полученные в работе данные представляют значительный научный и практический интерес. В диссертационной работе на количественном уровне впервые изучена антирадикальная активность ряда эндогенных тиолов и ресвератрола; установлена природа радикалов, образующихся в реакции тиолов с пероксидом водорода; обнаружена радикально-цепная тиол-ен реакция между глутатионом и ресвератролом в водной среде и предложена кинетическая модель этой реакции; изучено влияние рН среды на скорости реакций тиолов с пероксильными радикалами и пероксидом водорода; обнаружено противоположное влияние катионов ацетилхолина и калия на скорость реакции глутатиона с пероксидом водорода. Рассмотренные в работе кинетические модели реакции глутатиона с пероксидом водорода можно рекомендовать к использованию при изучении других систем. Достоверность и обоснованность полученных результатов базируются на корректном использовании современных физико-химических методов, критическом анализе полученных данных, тщательности проведения эксперимента и хорошей воспроизводимости результатов. В заключение отмечено, что диссертационная работа Зинатуллиной К.М. представляет собой законченную научно-квалификационную работу и по актуальности, новизне, практической значимости и уровню проведенных исследований отвечает требованиям, изложенным в пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г., с изменениями, утвержденными Постановлением Правительства

РФ № 426 от 20.03.2021 г., а ее автор Зинатуллина Карина Марсовна заслуживает присуждения ей ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.4. Физическая химия.

Соискатель имеет 36 опубликованных работ, все по теме диссертации, из них 10 статей в журналах, рекомендованных ВАК, 12 статей в сборниках научных статей и 14 тезисов докладов на российских и международных конференциях.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. Зинатуллина, К. М. Взаимодействие глутатиона с ресвератролом в присутствии пероксида водорода. Кинетическая модель / К. М. Зинатуллина, О. Т. Касаикина, Н. П. Храмева, М. И. Индейкина, А. С. Кононихин // Кинетика и катализ. – 2021. – Том 62, №2. – С. 198–207.

2. Зинатуллина, К. М. Ацетилцистеин – эффективный аналог глутатиона в реакциях с активными формами кислорода / К. М. Зинатуллина, А. В. Орехова, О. Т. Касаикина, Н. П. Храмева, М. П. Березин, И. Ф. Русина // Известия Академии наук. Серия химическая. – 2021. – № 10. – С. 1934–1938.

3. Зинатуллина, К. М. Особенности взаимодействия глутатиона с активными формами кислорода в фосфатно-буферных растворах / К. М. Зинатуллина, О. Т. Касаикина, В. А. Кузьмин, Н. П. Храмева, Л. М. Писаренко // Известия Академии наук. Серия химическая. – 2019. – №7. – С.1441–1444.

На автореферат поступило 4 положительных отзыва:

1. В отзыве д.х.н., профессора Харлампиди Харлампия Эвклидовича, профессора кафедры общей химической технологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский национальный исследовательский технологический университет» отмечено, что обнаруженные реакции с участием глутатиона в нейтральной и кислой средах могут быть важны для развития и защиты растений, что было бы интересно проверить экспериментально;

2. Отзыв д.х.н. Покидовой Тамары Сергеевны, старшего научного сотрудника лаборатории радикальных жидкофазных реакций Федерального

государственного бюджетного учреждения науки Института проблем химической физики Российской академии наук без замечаний;

3. Отзыв д.х.н., профессора Анисимова Александра Владимировича, профессора кафедры химии нефти и органического катализа химического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова» содержит замечание о том, что в автореферате не представлены экспериментальные данные, на основании которых сделан вывод в пункте 7;

4. Отзыв д.х.н., доцента Кандалинцевой Натальи Валерьевны, заведующей кафедрой Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный педагогический университет» содержит следующие вопросы: 1. О происхождении констант скоростей, представленных в таблице 3 (стр. 15): хотелось бы уточнить какие из величин k_1 - k_{19} измерены автором, какие заимствованы из литературы; 2. На стр. 18 указано, что добавление глутатиона в фосфатно-солевой буфер PBS сопровождалось существенным изменением рН (с 7,4 до 5,2), при этом ничего не сказано о концентрации (буферной емкости) используемого PBS, неясно также по каким критериям выбирали использованные в эксперименте количественные соотношения буферных растворов и добавляемого к ним глутатиона.

В отзывах отмечено, что тема диссертации является актуальной, важным результатом работы признано обнаружение и идентификация свободных радикалов, образующихся при взаимодействии тиолов с пероксидом водорода в деионизированной воде и влияние рН среды на их образование. Предложенная автором кинетическая модель реакции глутатиона с пероксидом водорода и сопряженной тиол-ен реакции глутатиона с ресвератролом в деионизированной воде может быть использована для оценки реакционной способности тиолов в различных средах при взаимодействии с активными метаболитами кислорода, фармпрепаратами и БАДами.

Полученные результаты достоверны, имеют фундаментальное и прикладное значение. Содержание автореферата вполне соответствует основным защищаемым положениям диссертации.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обоснован их специализацией по проблеме настоящей диссертационной работы и достижениями в области изучения кинетики химических реакций, химии пероксида водорода и органических пероксидов, а также наличием публикаций в соответствующей сфере исследования и способностью оценить научную и практическую значимость диссертации. Оппонент член-корреспондент РАН, профессор РАН, д.х.н., Терентьев А.О. является ведущим специалистом в области химии пероксида водорода и органических пероксидов, а также реакций, протекающих с участием С-, О- и S-центрированных радикалов. Оппонент д.х.н., профессор Мельников М.Я. является ведущим специалистом в области химической кинетики сложных процессов, реакций с участием электронно-возбужденных радикалов и ион-радикалов, радикальных реакций с участием фармпрепаратов. Ведущая организация – Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт проблем химической физики Российской академии наук является ведущей научно-исследовательской организацией России в области изучения кинетики и механизма цепных и свободно-радикальных процессов.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработана кинетическая модель реакции глутатиона с пероксидом водорода и сопряженной радикально-цепной тиол-ен реакции глутатиона с ресвератролом, удовлетворительно описывающая особенности протекания процессов в широком диапазоне концентраций реагентов;

доказано образование радикалов при взаимодействии тиолов с пероксидом водорода в деионизированной воде, идентифицирована их природа, установлено влияние рН среды на их образование;

предложен анионный полиметиновый краситель с установленными спектрально-кинетическими характеристиками для оценки антирадикальной активности водорастворимых антиоксидантов и измерения скоростей инициирования радикалов методом ингибиторов;

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

установлен механизм реакций природных тиолов с активными формами кислорода, вносящий вклад в расширение фундаментальных знаний; совокупность полученной кинетической информации (константы скорости реакций тиолов с радикалами и кинетические модели взаимодействия глутатиона и H_2O_2) может быть использована при изучении влияния компонентов водной среды на поведение тиолов в реакциях с активными формами кислорода;

применительно к проблематике диссертации результативно

использован комплекс современных методов исследования, применяемых в физической химии: УФ-спектрофотометрия, метод ЭПР и масс-спектрометрия, метод изотермической калориметрии, компьютерное моделирование;

изучено влияние биологически значимых катионов ацетилхолина, K^+ на скорость реакции глутатиона с H_2O_2 : катионы ацетилхолина более чем в два раза увеличивают, а катионы K^+ практически в полтора раза уменьшают скорость образования радикалов в этом процессе;

раскрыты особенности механизма взаимодействия тиолов с активными формами кислорода и влияния pH среды на этот процесс: в фосфатных буферных растворах при $pH \geq 7$ увеличивается конкурентная активность тиолов (TSH) в реакциях с пероксильными радикалами; в диапазоне физиологических pH 6,8–7,4 скорость реакции TSH с H_2O_2 описывается экспоненциальной зависимостью $\lg W_{TSH} = \text{const} + pH$.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

представлены результаты исследования кинетики тепловыделения в реакции глутатиона и ацетилцистеина с пероксидом водорода, свидетельствующие о возможности применения метода изотермической калориметрии для изучения подобных реакций;

определены константы скорости реакций тиолов (глутатиона, цистеина, гомоцистеина, *N*-ацетилцистеина) и ресвератрола с пероксильными радикалами;

представлены экспериментальные данные по идентификации тиольных радикалов в реакциях с участием тиолов с использованием метода спиновых ловушек.

Оценка достоверности результатов выявила:

для экспериментальных работ результаты получены на сертифицированном оборудовании с применением современных физико-химических методов исследования, стандартных методик обработки результатов. Показана воспроизводимость результатов исследования разными методами; надёжность результатов исследований обусловлена не менее, чем трехкратным повторением ряда независимых испытаний.

Теория опирается на известные литературные данные о реакциях тиольных радикалов, механизме жидкофазного окисления и действия ингибиторов, образовании комплексов с участием тиолов в растворах;

идея базируется на анализе и обобщении передового опыта в области физико-химических и биохимических исследований реакций тиолов с активными формами кислорода;

использованы авторские данные и данные, полученные ранее по рассматриваемой тематике;

установлено, что полученные автором результаты согласуются с представленными в независимых источниках данными, связанными со стехиометрией реакции глутатиона и других эндогенных тиолов с H_2O_2 ;

использованы современные методики сбора и обработки данных с обоснованием выбора объектов и методов исследования.

Научные положения, основные результаты и выводы, сформулированные в диссертации, полностью обоснованы экспериментальными данными и теоретическим анализом кинетики и механизма исследуемых процессов.

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии на всех этапах работы, в том числе анализе литературных источников, планировании и проведении научных экспериментов, обработке и интерпретации экспериментальных данных, формулировании положений и выводов, представлении результатов исследования на научных конференциях, а также подготовке статей, тезисов и докладов по материалам диссертации.

В ходе защиты диссертации не было высказано критических замечаний.

Соискатель Зинатуллина К.М. ответила на задаваемые в ходе заседания вопросы.

Диссертация Зинатуллиной К.М. «Кинетика и механизм радикальных реакций гидрофильных тиолов» представляет собой законченную научно-квалификационную работу, удовлетворяющую требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, изложенным в пунктах 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842 с изменениями Постановления Правительства РФ от 21 апреля 2016 г. № 335, в ред. Постановления Правительства РФ от 01 октября 2018 г. № 1168, от 20 марта 2021 года № 426.

На заседании 16.03.2022 г. диссертационный совет принял решение: за исследования в области физической химии, связанные с изучением кинетических закономерностей и установлением механизма радикальных реакций гидрофильных тиолов с активными формами кислорода и природным антиоксидантом – ресвератролом, выяснением роли среды в кинетике и механизме этих реакций, присудить Зинатуллиной К.М. ученую степень кандидата химических наук по специальности 1.4.4. Физическая химия.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 21 человека, из них 9 докторов наук по специальности 1.4.4.

Физическая химия, участвовавших в заседании, из 27 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за присуждение ученой степени – 21, против присуждения ученой степени – 0, недействительных бюллетеней – 0.

Председатель
диссертационного совета, д.х.н.



Трофимов А.В.

Ученый секретарь
диссертационного совета, к.х.н.

Мазалецкая Л.И.

16 марта 2022 г.