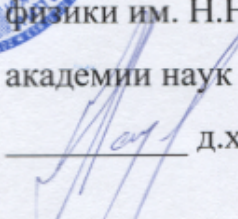




УТВЕРЖДАЮ:

Директор Федерального государственного
бюджетного учреждения науки Федерального
исследовательского центра химической
физики им. Н.Н. Семенова Российской
академии наук

 д.х.н., профессор В.А. Надточенко

«26» мая 2021 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Федерального государственного бюджетного учреждения науки
Федерального исследовательского центра химической физики
им. Н.Н. Семенова Российской академии наук

Диссертация «Кинетика и механизм радикальных реакций гидрофильных тиолов» выполнена Зинатуллиной Мариной Марсовной в лаборатории жидкофазного окисления Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федерального исследовательского центра химической физики им. Н.Н. Семенова Российской академии наук (ФИЦ ХФ РАН) и в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институте биохимической физики им. Н.М. Эмануэля Российской академии наук.

В ФИЦ ХФ РАН Зинатуллина К.М. работает с 04.06.2014 г. сначала в должности инженера-исследователя, затем младшего научного сотрудника, с 2019 г. по настоящее время в должности научного сотрудника ФИЦ ХФ РАН.

В период подготовки диссертации соискатель Зинатуллина Карина Марсовна проходила обучение в заочной аспирантуре Федерального

государственного бюджетного учреждения науки Института биохимической физики им. Н.М. Эмануэля Российской академии наук по специальности 02.00.04 – «физическая химия» с 19.08.2014 по 20.08.2019.

В 2013 году Зинатуллина К.М. окончила Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский экономический университет имени Г.В. Плеханова» по специальности «Технология продуктов общественного питания».

Удостоверение №150 о сдаче кандидатских экзаменов выдано 24.05.2021 г. Федеральным государственным бюджетным учреждением науки Институт 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.

Тема диссертационной работы и научный руководитель утверждены на заседании ученого совета ФИЦ ХФ РАН от 10 сентября 2019г., протокол №1.

По результатам рассмотрения диссертации «Кинетика и механизм радикальных реакций гидрофильных тиолов» принято следующее заключение:

Оценка выполненной работы

Диссертация Зинатуллиной К.М. является завершенным, самостоятельным научно-квалификационным исследованием. Автором выполнено значительное по объему оригинальное исследование кинетики и механизма радикальных реакций природных тиолов и, в особенности, глутатиона, в деионизированной воде. Полученные результаты детально проанализированы и обобщены. Представленная диссертация является актуальной, логически завершенной научной работой, содержащей принципиально новые, важные для науки и практики результаты.

Диссертация соответствует требованиям, предъявляемым ВАК РФ к диссертациям на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.4. Физическая химия.

Личный вклад диссертанта

Зинатуллина К.М. принимала участие в постановке задач и планировании экспериментов, самостоятельно проводила поиск и анализ литературных данных, непосредственно участвовала в выполнении экспериментов, обработке полученных результатов и подготовке их к публикации. Материалы диссертации были представлены автором в устных и стендовых докладах на российских и международных научных конференциях. Исследования проводились с привлечением Центра коллективного пользования «Новые материалы и технологии» ИБХФ РАН (масс-спектрометрия выполнялась при участии д.ф.-м.н., в.н.с. Кононихина А.С., н.с. Индейкиной М.И.; флеш-фотолиз - совместно с д.х.н, г.н.с. В.А. Кузьминым и к.х.н., н.с. А.А. Костюковым; ЭПР спектроскопия - при участии д.ф.-м.н., в.н.с. М.В. Мотякина (ФИЦ ХФ РАН), изотермическая калориметрия при участии к.х.н М.П. Березина (ИПХФ РАН).

Степень обоснованности и достоверности полученных результатов

Достоверность результатов научных исследований и обоснованность сделанных выводов обеспечена корректным использованием современных методов изучения кинетики и механизма реакций, анализа продуктов, привлечением компьютерного моделирования для разработки и анализа кинетических моделей реакций, тщательностью и повторностью проведения экспериментов, а также совпадением кинетических характеристик исследуемых реакций, полученных разными методами.

Научная новизна работы

- Проведено детальное изучение кинетики и механизма радикальных реакций природных тиолов с пероксильными радикалами и H_2O_2 в деионизированной воде, определены константы скорости реакций с

радикалами и предложена экспериментально обоснованная кинетическая модель сложного механизма взаимодействия глутатиона с H_2O_2 .

- Установлено, что в деионизированной воде взаимодействие тиолов (глутатиона (GSH), цистеина, гомоцистеина, ацетилцистеина) с H_2O_2 сопровождается образованием свободных радикалов, вначале зафиксированных методом ингибиторов и затем установленных методом ЭПР с использованием спиновой ловушки DMPO. Показано, что при $\text{pH} \geq 7$ радикалы не образуются.

- Проведено детальное изучение кинетики и механизма тиол-ен реакции глутатиона с ненасыщенным фенолом ресвератролом в присутствии H_2O_2 в деионизированной воде; предложена основанная на экспериментальных данных кинетическая модель этой сложной радикально-цепной реакции.

- Обнаружено специфическое влияние катионов ацетилхолина (ACh^+) и K^+ на взаимодействие GSH и H_2O_2 : впервые показано, что в водной среде известный нейромедиатор ацетилхолин в несколько раз увеличивает скорость образования радикалов при взаимодействии GSH и H_2O_2 и увеличивает скорость расходования GSH в этом процессе; в присутствии ионов K^+ в несколько раз увеличивается скорость окисления GSH пероксидом водорода, но при этом уменьшается выход радикалов в этой реакции по сравнению с деионизированной водой.

Использованный в работе водорастворимый анионный полиметиновый краситель А, акцептор пероксильных и тиильных радикалов, инертный по отношению к тиолам и пероксидам, можно рекомендовать для оценки антирадикальной активности методом конкурирующих реакций и определения скоростей инициирования радикалов методом ингибиторов.

Ценность научных работ соискателя состоит в расширении и дополнении фундаментальных знаний о механизме реакций природных тиолов с активными метаболитами кислорода (АМК) и другими биоантиоксидантами в деионизированной воде. Совокупность полученной кинетической информации (константы скорости реакций с радикалами и

кинетические модели взаимодействия глутатиона и H_2O_2) может служить реперным (стандартным) кинетическим пакетом при изучении влияния компонентов водной среды на поведение тиолов в реакциях с АМК.

Материалы и основные результаты диссертации достаточно полно изложены в 9 статьях в рецензируемых журналах, входящих в список ВАК, 12 статьях в сборниках научных статей и 17 тезисах докладов на российских и международных конференциях и симпозиумах.

Перечень работ, опубликованных 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. Храмеева, М.И. Индейкина, А. С. Кононихин // Кинетика и Катализ. – 2021. – Том 62. – №2. – С. 198–207.
2. Зинатуллина К.М. Особенности образования радикалов в реакциях тиолов с пероксидом водорода / К.М. Зинатуллина, О.Т. Касаикина, М.В. Мотякин, И.С. Ионова, Е.Н. Дегтярев, Н.П. Храмеева // Изв. АН Сер. Хим. – 2020. – № 10. – С. 1865–1868.
3. Зинатуллина К.М. Взаимодействие глутатиона с пероксидом водорода. Кинетическая модель / К.М. Зинатуллина, О.Т. Касаикина, В.А. Кузьмин, Н.П. Храмеева // Кинетика и Катализ. – 2019. – Том 60. – № 3. - С. 281–288.
4. 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. Храмеева, Л.М. Писаренко // Изв. АН Сер. Хим. – 2019. – №7. – С.1441–1444.
5. Зинатуллина К.М. Про- и антиокислительные характеристики природных тиолов / К.М. Зинатуллина, Н.П. Храмеева, О.Т. Касаикина, В.А. Кузьмин // Изв. АН Сер. Хим. – 2018. -№ 4. – С. 726–730.
6. Zinatullina K.M. Interaction of natural thiols and catecholamines with reactive oxygen species / K.M. Zinatullina, N. P. Khrameeva, O.T. Kasaikina // Bulgarian Chemical Communications. – 2018. – Vol. 50. – Special Issue C. - P. 25–29.

7. Зинатуллина К.М. Кинетические характеристики взаимодействия ресвератрола с пероксильными радикалами и природными тиолами в водной среде / К.М. Зинатуллина, Н.П. Храмеева, О.Т. Касаикина, Б.И. Шапиро, В.А. Кузьмин // Изв. АН Сер. Хим. – 2017. – № 11. – С. 2145–2151.
8. Зинатуллина К.М. Кинетические характеристики взаимодействия природных тиолов с пероксильными радикалами и пероксидом водорода / К.М. Зинатуллина, О. Т. Касаикина, Кузьмин В.А., Н.П. Храмеева, Б.И. Шапиро. // Изв. АН Сер. Хим. – 2017. – № 7. – С. 1300–1303.
9. Зинатуллина К.М. Взаимодействие полиметиновых красителей с гидропероксидами / К.М. Зинатуллина, О. Т. Касаикина, Кузьмин В.А., Н.П. Храмеева, Б.И. Шапиро // Изв. АН Сер. Хим. – №12. – 2016. – С. 2825–2831.

Апробация работы

Результаты работы докладывались и обсуждались на следующих конференциях: 1st International Symposium on Lipid Oxidation and Antioxidants, Porto, Portugal, 2016; I and II International Conferences on Bioantioxidants, 2017, Sofia, and 2018 Varna, Bulgaria; МОБИ-ХимФарма 2017, Крым, Севастополь; 15th EuroFedLipid Congress. 2017, Uppsala, Sweden; XXXV Всероссийский симпозиум молодых ученых по химической кинетике, Пансионат "Берёзки" (Московская область), 2018 г.; 2nd International Symposium on Lipid Oxidation and Antioxidants 2018, Graz, Austria; 1st International Conference on Reaction Kinetics, Mechanisms and Catalysis (RKMC 2018) 2018, Budapest, Hungary; XVI International Conference on Surface Forces, 2018, Kazan, Russia; IV Междисциплинарный симпозиум по медицинской, органической, биологической химии и фармацевтике МОБИ-ХимФарма 2018, Новый Свет, Крым; "World Summit on Catalysis Engineering and Technology", 2019, Valencia, Spain; X Международная конференция «БИОАНТИОКСИДАНТ», Москва, 2020 г.; Окисление, окислительный стресс, антиоксиданты: международная конференция молодых ученых и школа им. академика Н.М. Эмануэля 2015 и 2019 гг.; Ежегодная

международная молодежная конференция ИБХФ РАН-ВУЗы «Биохимическая физика» 2015-2017 и 2019 гг.; ежегодная научная конференция ФИЦ ХФ РАН, секция «Динамика химических и биологических процессов» 2016-2021 гг.;

Работа Зинатуллиной К.М. является законченной научно-квалификационной работой и соответствует специальности 1.4.4. Физическая химия. Диссертационная работа Зинатуллиной К.М. удовлетворяет требованиям п.14 (об отсутствии заимствований без ссылок на источник и авторов) «Положения о присуждении ученых степеней» (утверждено Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842 в ред. Постановления Правительства РФ от 01.10.2018 г. №1168).

Диссертационная работа Зинатуллиной Марины Марсовны на тему «Кинетика и механизм радикальных реакций гидрофильных тиолов» рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.4. Физическая химия.

Заключение принято на заседании расширенного семинара по физической химии ФИЦ ХФ РАН 20 мая 2021 г. На заседании присутствовало 20 чел. Из них 5 докторов наук по специальности физическая химия. Заключение принято единогласно.

Председатель заседания:

д.х.н., профессор

В.Иван

Иванов В.Б.

УТВЕРЖДАЮ:

Директор Федерального государственного
бюджетного учреждения науки

Института биохимической физики им. Н.М.

Эмануэля Российской академии наук

д.х.н., профессор И.Н. Курочкин

«09» сентября 2021 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института
биохимической физики им. Н.М. Эмануэля Российской академии наук

Диссертация «Кинетика и механизм радикальных реакций гидрофильных тиолов» выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Федеральном исследовательском центре химической физики им. Н.Н. Семенова Российской академии наук (ФИЦ ХФ РАН) и в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институте биохимической физики им. Н.М. Эмануэля Российской академии наук.

В период подготовки диссертации (с 04.06.2014 по настоящее время) Зинатуллина К.М. работает научным сотрудником в ФИЦ ХФ РАН в лаборатории жидкофазного окисления. Соискатель Зинатуллина Карина Марсовна проходила обучение в заочной аспирантуре Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института биохимической физики им. Н.М. Эмануэля Российской академии наук по специальности 02.00.04 – «физическая химия» с 19.08.2014 по 20.08.2019.

В 2013 году Зинатуллина К.М. окончила Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский экономический университет имени Г.В. Плеханова» по специальности «Технология продуктов общественного питания».

Удостоверение №150 о сдаче кандидатских экзаменов выдано 24.05.2021 г. Федеральным государственным бюджетным учреждением науки Институтом 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.

Тема диссертационной работы и научный руководитель утверждены на заседании ученого совета ФИЦ ХФ РАН от 10 сентября 2019 г., протокол №1.

По результатам рассмотрения диссертации «Кинетика и механизм радикальных реакций гидрофильных тиолов» принято следующее заключение:

Оценка выполненной работы

Диссертация Зинатуллиной К.М. является законченной научно-квалифицированной работой, в которой на основании полученных автором результатов исследований разработаны положения, имеющие актуальное научное и практическое значение. Диссертация соответствует требованиям, предъявляемым ВАК РФ к диссертациям на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.4. «физическая химия».

Личное участие автора в получении результатов

Вклад автора во все публикации является основным и состоит в подготовке и проведении спектроскопических исследований, компьютерного моделирования, обработке полученных экспериментальных данных и их

интерпретации, формулировании выводов, участии в обсуждении результатов и подготовке их к публикации.

Степень достоверности полученных результатов

Для выполнения поставленных задач использовались общепринятые современные физико-химические методы исследования: ЭПР, УФ-видимая и масс-спектропия; изотермическая микрокалориметрия, флеш-фотолиз, компьютерное моделирование. Достоверность результатов, полученных в работе, подтверждается корректным использованием современных методов исследования, тщательностью и повторностью проведения экспериментов, а также совпадением кинетических характеристик исследуемых реакций, полученных разными методами.

Научные положения и выводы полностью обоснованы, достоверны, вытекают из полученных экспериментальных результатов и теоретического анализа, получили признание в рецензируемых научных журналах и на профильных конференциях.

Научная новизна и практическая значимость результатов проведенных исследований

- 1) Детально изучены кинетика и механизм радикальных реакций природных тиолов с пероксильными радикалами и H_2O_2 в деионизированной воде. Предложена кинетическая модель сложного механизма взаимодействия глутатиона с H_2O_2 , которая может быть использована в качестве реперного (стандартного) кинетического пакета при изучении влияния компонентов водной среды на поведение тиолов в реакциях с АМК (активными метаболитами кислорода).
- 2) Обнаружено образование радикалов при взаимодействии природных тиолов с H_2O_2 в деионизированной воде, методом ЭПР установлена природа радикалов и условия их образования. Показано, что при $\text{pH} > 7$ радикалы не образуются.
- 3) Установлено участие глутатиона в тиол-ен реакциях с ненасыщенными фенолами и выявлены условия протекания этих реакций. С использованием

компьютерного моделирования разработана кинетическая модель тиол-ен реакции глутатиона с ненасыщенным фенолом ресвератролом в присутствии H_2O_2 в деионизированной воде, которая может быть использована для оценки возможных осложнений совместного действия тиолов с фармпрепаратами в условиях окислительного стресса.

4) Обнаружено специфическое влияние катионов ацетилхолина и K^+ на взаимодействие GSH с H_2O_2 . Полученные результаты расширяют и значительно дополняют фундаментальные знания о механизме реакций природных тиолов с АМК и другими биоантиоксидантами.

Использованный в работе водорастворимый анионный полиметиновый краситель А, акцептор пероксильных и тиильных радикалов, инертный по отношению к тиолам и пероксидам, можно рекомендовать для оценки антирадикальной активности методом конкурирующих реакций и определения скоростей инициирования радикалов методом ингибиторов.

Ценность научных работ соискателя подтверждается тем, что открыты новые реакции генерирования радикалов с участием жизненно важных эндогенных тиолов и определены условия их осуществления. Комплексно изучена кинетика реакций глутатиона с H_2O_2 и тиол-ен реакций с ненасыщенными фенолами в водных средах; разработаны реперные кинетические модели этих реакций в деионизированной воде, обеспечивающие получение новых результатов; а также опубликованием результатов исследования в ведущих изданиях.

Работа является законченной научно-квалификационной работой и удовлетворяет требованиям п.14 (об отсутствии заимствований без ссылок на источник и авторов) «Положения о присуждении ученых степеней» (утверждено Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842 в ред. Постановления Правительства РФ от 01.10.2018 г. №1168) по теме, постановке задач, методам исследования и полученным результатам и соответствует специальности 1.4.4. «физическая химия» (химические науки).

Материалы и основные результаты диссертации достаточно полно изложены в 9 статьях в рецензируемых журналах, входящих в список ВАК, 12 статьях в сборниках научных статей и 17 тезисах докладов на российских и международных конференциях и симпозиумах.

Апробация работы

Результаты работы докладывались и обсуждались на следующих конференциях: 1st International Symposium on Lipid Oxidation and Antioxidants, Porto, Portugal, 2016; I and II International Conferences on Bioantioxidants, 2017, Sofia, and 2018 Varna, Bulgaria; МОБИ-ХимФарма 2017, Крым, Севастополь; 15th EuroFedLipid Congress. 2017, Uppsala, Sweden; XXXV Всероссийский симпозиум молодых ученых по химической кинетике, Пансионат "Берёзки" (Московская область), 2018 г.; 2nd International Symposium on Lipid Oxidation and Antioxidants 2018, Graz, Austria; 1st International Conference on Reaction Kinetics, Mechanisms and Catalysis (RKMC 2018) 2018, Budapest, Hungary; XVI International Conference on Surface Forces, 2018, Kazan, Russia; IV Междисциплинарный симпозиум по медицинской, органической, биологической химии и фармацевтике МОБИ-ХимФарма 2018, Новый Свет, Крым; "World Summit on Catalysis Engineering and Technology", 2019, Valencia, Spain; X Международная конференция «БИОАНТИОКСИДАНТ», Москва, 2020 г.; Окисление, окислительный стресс, антиоксиданты: международная конференция молодых ученых и школа им. академика Н.М. Эмануэля 2015 и 2019 гг.; Ежегодная международная молодежная конференция ИБХФ РАН-ВУЗы «Биохимическая физика» 2015-2017 и 2019 гг.; ежегодная научная конференция ФИЦ ХФ РАН, секция «Динамика химических и биологических процессов» 2016-2021 гг.;

Перечень работ, опубликованных 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. Храмеева, М.И. Индейкина, А. С. Кононихин // Кинетика и Катализ. – 2021. – Том 62. – №2. – С. 198–207.

2. Зинатуллина К.М. Особенности образования радикалов в реакциях тиолов с пероксидом водорода / К.М. Зинатуллина, О.Т. Касаикина, М.В. Мотякин, И.С. Ионова, Е.Н. Дегтярев, Н.П. Храмеева // Изв. АН Сер. Хим. – 2020. – № 10. – С. 1865–1868.
3. Зинатуллина К.М. Взаимодействие глутатиона с пероксидом водорода. Кинетическая модель / К.М. Зинатуллина, О.Т. Касаикина, В.А. Кузьмин, Н.П. Храмеева // Кинетика и Катализ. – 2019. – Том 60. – № 3. - С. 281–288.
4. 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. Храмеева, Л.М. Писаренко // Изв. АН Сер. Хим. – 2019. – №7. – С.1441–1444.
5. Зинатуллина К.М. Про- и антиокислительные характеристики природных тиолов / К.М. Зинатуллина, Н.П. Храмеева, О.Т. Касаикина, В.А. Кузьмин // Изв. АН Сер. Хим. – 2018. -№ 4. – С. 726–730.
6. Zinatullina K.M. Interaction of natural thiols and catecholamines with reactive oxygen species / K.M. Zinatullina, N. P. Khrameeva, O.T. Kasaikina // Bulgarian Chemical Communications. – 2018. – Vol. 50. – Special Issue C. - P. 25–29.
7. Зинатуллина К.М. Кинетические характеристики взаимодействия ресвератрола с пероксильными радикалами и природными тиолами в водной среде / К.М. Зинатуллина, Н.П. Храмеева, О.Т. Касаикина, Б.И. Шапиро, В.А. Кузьмин // Изв. АН Сер. Хим. – 2017. – № 11. – С. 2145–2151.
8. Зинатуллина К.М. Кинетические характеристики взаимодействия природных тиолов с пероксильными радикалами и пероксидом водорода / К.М. Зинатуллина, О. Т. Касаикина, Кузьмин В.А., Н.П. Храмеева, Б.И. Шапиро. // Изв. АН Сер. Хим. – 2017. – № 7. – С. 1300–1303.
9. Зинатуллина К.М. Взаимодействие полиметиновых красителей с гидропероксидами / К.М. Зинатуллина, О. Т. Касаикина, Кузьмин В.А., Н.П. Храмеева, Б.И. Шапиро // Изв. АН Сер. Хим. – №12. – 2016. – С. 2825–2831.

Диссертационная работа на тему «Кинетика и механизм радикальных реакций гидрофильных тиолов» Зинатуллиной Марины Марсовны рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.4. Физическая химия.

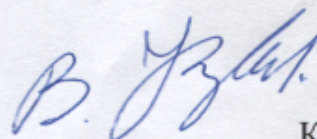
Заключение принято на заседании расширенного семинара по физической химии ИБХФ РАН 1 июня 2021 г.

На заседании присутствовал 21 чел., из них 4 доктора наук по специальности «физическая химия».

Результаты голосования: «за» - 21, «против» - 0, «воздержались» - 0

Председатель заседания:

д.х.н., профессор



Кузьмин В.А.