

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

экспертной комиссии диссертационного совета Д 003.051.01 на базе ИНХ СО РАН по кандидатской диссертации Агеевой Александры Андреевны

«ФОТОИНДУЦИРОВАННЫЕ ОКИСЛИТЕЛЬНО-ВОССТАНОВИТЕЛЬНЫЕ ПРОЦЕССЫ В СВЯЗАННЫХ СИСТЕМАХ – МОДЕЛЯХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВ С БИОМОЛЕКУЛАМИ»

Комиссия диссертационного совета Д 003.051.01 на базе ФГБУН Института неорганической химии им. А.В. Николаева СО РАН в составе:

председателя — доктора физико-математических наук **Надолинного Владимира Акимовича**, членов комиссии — доктора химических наук **Артемьева Александра Викторовича** и доктора физико-математических наук **Козловой Светланы Геннадиевны**, в соответствии с п. 31 Положения о совете по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, утвержденного приказом Минобрнауки России от 10 ноября 2017 г. № 1093, на основании ознакомления с кандидатской диссертацией **Агеевой Александры Андреевны** и состоявшегося обсуждения приняла **следующее заключение:**

1. Соискатель ученой степени кандидата химических наук соответствует требованиям пп. 2-4 Положения о порядке присуждения ученых степеней (утв. Постановлением Правительства России от 24.02.2013 г. №842), необходимым для допуска его диссертации к защите.
2. Диссертация на тему «Фотоиндуцированные окислительно-восстановительные процессы в связанных системах – моделях взаимодействия лекарств с биомолекулами» в полной мере соответствует специальности 02.00.04 – «физическая химия», к защите по которой представлена работа.
3. Основные положения и выводы диссертационного исследования отражены в 5 статьях, опубликованных **Агеевой Александрой Андреевной** в международных рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК РФ, все статьи входят в перечень индексируемых в международной системе научного цитирования Web of Science и в тезисах 12 докладов на российских и зарубежных научных конференциях. Представленные соискателем сведения об опубликованных им работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации, достоверны.
4. Оригинальность содержания диссертации составляет более 90% от общего объема текста; цитирование оформлено корректно по всему тексту; заимствованного материала, использованного в диссертации без ссылки на автора либо на источник заимствования, не обнаружено; научных работ, выполненных соискателем ученой степени в соавторстве, без ссылок на соавторов, не выявлено.

5. В диссертационной работе представлены результаты исследования фотоиндуцированных процессов в донорно-акцепторных системах: дитерпеновом алкалоиде лаппаконитине, являющимся природной связанной системой, включающей донор и акцептор, и ряде его модифицированных аналогов, а также (R,S)- и (S,S)-диастереомерах диад, содержащих нестероидный противовоспалительный препарат (НПВП) напроксен и доноры электрона – триптофан и N-метилпирролидин. В настоящее время донорно-акцепторные взаимодействия, перенос электрона и атома водорода широко используются для моделирования процессов связывания лекарств с ферментами и рецепторами в живых системах. Автор диссертации исследует эти процессы методами спиновой химии и фотохимии.

Детальное изучение фотофизических процессов, протекающих под действием УФ облучения в ряде биоактивных алкалоидов-дитерпеноидов: лаппаконитина и его производных, позволило установить связь между эффективностью тушения флуоресценции и процессом внутримолекулярного переноса электрона, который был изучен ранее. Показано, что введение заместителей в различные части молекулы лаппаконитина оказывает влияние на фотофизические свойства и механизмы фоторазложения: а именно, с увеличением квантового выхода флуоресценции уменьшается степень фоторазложения из триплетного возбужденного состояния.

Актуальность выбора хиральных производных НПВП в качестве объектов исследования обусловлена тем обстоятельством, что влияние хиральности на медицинскую активность является большой проблемой фармакологии и слабо изучено. В этой связи в настоящей работе исследовались элементарные процессы с участием НПВП с целью установления природы различий между энантиомерами, находящимися в составе диады с другой хиральной частицей. В рамках развиваемого соискателем направления исследования и в ведущих лабораториях мира такие диастереомеры считаются перспективными моделями для изучения связывания хиральных лекарств с активными сайтами ферментов и рецепторов.

В диссертации продемонстрирована стереоселективность процессов переноса электрона в диастереомерах диады (R)/(S)-напроксен-(S)-триптофан.

Впервые обнаружено различие в коэффициентах усиления химической поляризации ядер (ХПЯ) (R,S)- и (S,S)-диастереомеров диад, содержащих НПВП напроксен и доноры электрона – триптофан и N-метилпирролидин. Установлено, что различие в коэффициентах усиления ХПЯ (R,S) и (S,S)-диастереомеров обусловлено спиновой селективностью обратного переноса электрона. Была также установлена зависимость коэффициента усиления ХПЯ от соотношения концентраций диастереомеров при облучении их смеси, что обусловлено влиянием межмолекулярных процессов на перенос электрона в диадах. Полученные данные (результаты РСА, ^1H ЯМР высокого разрешения, расчеты методами

молекулярной динамики) доказывают, что этим межмолекулярным процессом является димеризация диастереомеров диад.

По эффектам ХПЯ обнаружен обратимый перенос атома водорода между хиральными центрами бирадикала, образованного при УФ облучении диады (R)-напроксен-(S)-триптофан, который приводит к обращению оптической конфигурации (хиральная инверсия). Впервые обнаружено, что хиральная инверсия происходит при фотооблучении и протекает по радикальному механизму.

Теоретическая и практическая значимость результатов, полученных при исследовании влияния фотооблучения на диады с участием напроксена, состоит в том, что различие активности диастереомеров в элементарных процессах с переносом заряда обусловлено различием констант сверхтонкого взаимодействия (СТВ) в димерах, которые зависят от спиновой и электронной плотности для парамагнитных интермедиатов энантиомеров лекарств. Это, в свою очередь, определяет разную лечебную эффективность энантиомеров.

Комиссия рекомендует:

1. Принять к защите на диссертационном совете Д 003.051.01 на базе ИНХ СО РАН кандидатскую диссертацию **Агеевой Александры Андреевны** «Фотоиндуцированные окислительно-восстановительные процессы в связанных системах – моделях взаимодействия лекарств с биомолекулами».
2. Утвердить официальными оппонентами:
 - Бердинского Виталия Львовича, доктора физико-математических наук, заведующий кафедрой биофизики и физики конденсированного состояния, ФГБОУ ВО Оренбургский государственный университет, г. Оренбург;
 - Волчо Константина Петровича, доктора химических наук, главного научного сотрудника ФГБУН Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН, г. Новосибирск
3. Утвердить в качестве ведущей организации Казанский физико-технический институт им. Е.К. Завойского, – обособленное структурное подразделение ФГБУН «Федеральный исследовательский центр «Казанский научный центр Российской академии наук», г. Казань.

д. ф-м. н. Надолинный Владимир Акимович

д. х. н. Артемьев Александр Викторович

д. ф-м. н. Козлова Светлана Геннадиевна

Подпись Игорь Иванович Герасимов
заверяю И. Герасимов
Ученый секретарь ИНХ СО РАН
" 15 " 12 2020 г.



с.г.