

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 002.039.01
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 28.09.2016., протокол № 12

О присуждении Соколовой Екатерине Михайловне, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата биологических наук.

Диссертация «Кинетические закономерности и физико-химические механизмы взаимодействия биядерных тетранитрозильных комплексов железа – доноров оксида азота с эритроцитами» в виде рукописи по специальности 03.01.02 – биофизика принята к защите 08.06.2016 года, протокол № 11, диссертационным советом Д 002.039.01 на базе Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института биохимической физики им. Н.М. Эмануэля Российской академии наук, 119334, Москва, ул. Косыгина, д. 4; приказ Министерства образования и науки 105/нк от 11.04.2012 г.

Соискатель Соколова Екатерина Михайловна, 1989 года рождения, в 2011 году окончила Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Ивановский государственный университет» по специальности «биология». С 30 сентября 2011 по 30 сентября 2014 гг. Соколова Екатерина Михайловна обучалась в очной аспирантуре Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института проблем химической физики Российской академии наук по специальности 03.01.02 – биофизика. В настоящее время работает в должности младшего научного сотрудника в лаборатории кинетического моделирования Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института

проблем химической физики Российской академии наук (Московская обл., г. Черноголовка).

Диссертация выполнена в лаборатории кинетического моделирования Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института проблем химической физики Российской академии наук (Московская обл., г. Черноголовка).

Научные руководители:

Психа Борис Львович, доктор химических наук, заведующий лабораторией кинетического моделирования Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института проблем химической физики Российской академии наук;

Нешев Николай Ильич, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории кинетического моделирования Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института проблем химической физики Российской академии наук.

Официальные оппоненты:

Васильева Светлана Васильевна, доктор биологических наук, заведующая лабораторией теоретической генетики Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института биохимической физики им. Н.М. Эмануэля Российской академии наук;

Тимошин Александр Анатольевич, доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории Физико-химических методов исследования Федерального государственного бюджетного учреждения «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Министерства здравоохранения Российской Федерации

дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация – Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт физиологически активных веществ Российской академии наук (Московская обл., г. Черноголовка) в своем положительном заключении, подписанном доктором биологических наук Григорьевым Владимиром

Викторовичем, и.о. заведующего лабораторией нейрорецепции отдела медицинской и биологической химии, и утвержденном директором института членом-корреспондентом РАН Бачуриным Сергеем Олеговичем, отмечает, что все полученные в работе результаты являются новыми, а их достоверность обусловлена применением современного оборудования и надежных методов исследования. Диссертационная работа представляет собой законченную научно-квалификационную работу, содержащую решение важной для биофизики и ряда смежных областей задачи по изучению кинетических закономерностей и физико-химических механизмов взаимодействия представителей нового класса экзогенных доноров оксида азота – биядерных тетранитрозильных комплексов железа с эритроцитами. В заключении подтверждается соответствие автореферата основным положениям диссертации, в котором отражены главные идеи исследования и представлены научные выводы. Констатируется, что, диссертационная работа Соколовой Екатерины Михайловны удовлетворяет критериальным требованиям, установленным пунктами 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 года, а ее автор – Соколова Екатерина Михайловна заслуживает присвоения искомой ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.02 – биофизика.

Соискатель имеет 19 опубликованных работ. Все по теме диссертации. Из них 3 – в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК, 9 – в других журналах, сборниках статей и трудах конференций, 7 – в сборниках тезисов конференций.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. Нешев, Н. И. Кинетические закономерности гемолиза эритроцитов и окисления гемоглобина под действием сера-нитрозильных комплексов железа - доноров оксида азота / Н.И. Нешев, Б.Л. Психа, Е.М. Соколова, Н.А. Санина, Т.Н. Руднева, С.В. Блохина // Изв. АН. Сер. хим. – 2010. – № 12. – С. 2160-2163.

2. Нешев, Н. И. Влияние липофильности лигандов на NO-донирующую способность биядерных тетранитрозильных комплексов железа в суспензии эритроцитов / Н.И. Нешев, Е.М. Соколова, Б.Л. Психа, Н.А. Санина, Т.Н. Руднева // Изв. АН. Сер. хим. – 2014. – № 9. – С. 2020-2025.

3. Нешев, Н. И. Донирование оксида азота биядерными тетранитрозильными комплексами железа в присутствии эритроцитов / Н.И. Нешев, Е.М. Соколова, Б.Л. Психа, Т.Н. Руднева, Н.А. Санина // Изв. АН. Сер. хим. – 2016. – №3. – С. 779-783.

На автореферат поступило 4 положительных отзыва:

1) в отзыве д.х.н., профессора Клюева Михаила Васильевича, профессора кафедры органической и физической химии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ивановский государственный университет» в качестве замечания отмечается следующее: 1. поскольку механизм гемолиза под действием Б-ТНКЖ и пероксида *трет*-бутила различается, хотелось бы сопоставить энергии активации обоих процессов, 2. желательно было бы привести сведения о дальнейшем развитии работы; 2) отзыв от д.т.н., доцента Берёзиной Елены Владимировны, заведующей кафедрой физики и математики Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава РФ без замечаний; 3) отзыв к.х.н., доцента Богдановой Юлии Геннадьевны, старшего научного сотрудника кафедры коллоидной химии Химического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова» содержит замечание о том, что эффект замедления скорости диссоциации адсорбированного комплекса не совсем правильно связывать только с ограничением его контакта с водной средой, а следует исходить в анализе из более широкого контекста, учитывающего особые свойства приповерхностного слоя растворителя, окружающего эритроцит; 4) отзыв д.физ.-мат.н. Редькина Аркадия Николаевича, ученого секретаря Федерального

государственного бюджетного учреждения науки Института проблем технологии микроэлектроники и особо чистых материалов Российской академии наук без замечаний.

В отзывах отмечена актуальность и научная новизна диссертационной работы. Сильной стороной, обеспечивающей успешность данного исследования, безусловно, является положенный в его основу методический подход. Разработана новая методика оценки NO-донирующей способности Б-ТНКЖ на основе кинетики образования внутриэритроцитарного метгемоглобина. Полученные результаты представляют интерес для современной медицины.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается тем, что они являются высококвалифицированными и компетентными специалистами в области науки, к которой относится диссертационное исследование, что подтверждается достаточным количеством научных публикаций. Д.б.н. Васильева С.В. является признанным специалистом в области цито- и генотоксического действия NO, что непосредственно соприкасается с тематикой представленной диссертации; исследования, проводимые д.б.н. А.А. Тимошиным, имеют выраженную физиологическую направленность, что представляется весьма полезным для всесторонней оценки результатов и выводов работы, выполненной в системе *in vitro*.

Основным направлением научной деятельности ведущей организации – Института физиологически активных веществ Российской академии наук, является формирование современных научных основ поиска и направленного отбора новых эффективных физиологически активных веществ для нужд медицины, сельского хозяйства и промышленности. В настоящее время, Институт ориентирован в своих исследованиях, главным образом, на работы в области медицинской химии, включая изучение соединений с NO-донорной активностью.

Высокая квалификация и опыт исследований в соответствующих областях науки, а также соответствие темы диссертации профилю исследований,

проводимых в ведущей организации, позволяет им обеспечить объективную оценку научной и практической значимости диссертационной работы.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработана новая экспериментальная методика определения NO-донирующей способности экзогенных доноров оксида азота в суспензии эритроцитов на основе анализа кинетики образования внутриэритроцитарного метгемоглобина; **предложен** новый методический подход к исследованию экзогенных доноров NO, основанный на использовании суспензии эритроцитов в качестве модели внутреннего содержимого кровеносного сосуда, где реализуется фармакологический эффект доноров оксида азота в отношении сердечно-сосудистой системы;

доказана перспективность использования биядерных тетранитрозильных комплексов железа с тиолсодержащими лигандами в качестве NO-донирующих фармакологических субстанций.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

доказана зависимость NO-донирующей способности биядерных тетранитрозильных комплексов железа от физико-химических взаимодействий комплекса с компонентами клеточной среды;

применительно к проблематике диссертации результативно (эффективно, то есть с получением обладающих новизной результатов) использован комплекс современных базовых методов исследования компонентов крови, в том числе получение суспензий заданного гематокрита; спектрофотометрическое определение общего, окси- и метгемоглобина; изучение кинетики гемолиза эритроцитов, а также кинетическое моделирование процесса биохимической трансформации оксида азота в эритроците;

изложены экспериментальные результаты, свидетельствующие о гемолитической активности Б-ТНКЖ в разбавленных суспензиях эритроцитов и влиянии клеточной среды на NO-донирующую способность Б-ТНКЖ;

раскрыты механизмы биохимической трансформации оксида азота внутри эритроцита с образованием пероксинитрита, обуславливающей гемолитическую активность Б-ТНКЖ, и модулирующего влияния клеточной среды на NO-донирующую способность Б-ТНКЖ;

изучены граничные условия возникновения гемолитического эффекта Б-ТНКЖ и характер взаимосвязи между NO-донирующей способностью и гемолитической активностью Б-ТНКЖ, а также зависимость NO-донирующей способности Б-ТНКЖ от гематокрита суспензии и начальной концентрации комплекса и влияние липофильности органических тиолсодержащих лигандов на NO-донирующую способность Б-ТНКЖ;

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

разработана методика оценки NO-донорной активности экзогенных доноров оксида азота;

определены граничные условия возникновения гемолитического эффекта Б-ТНКЖ;

создана кинетическая модель генерации пероксинитрита в эритроците в присутствии экзогенного донора оксида азота, позволяющая оценивать токсикологические последствия применения экзогенных доноров NO в качестве фармакологических средств;

представлены предложения по целенаправленной оптимизации базовой структуры донора NO на основе Б-ТНКЖ с учетом конкретного объекта фармакологического воздействия.

Оценка достоверности результатов выявила:

для экспериментальных работ результаты получены на надежном сертифицированном оборудовании с использованием современных методов исследования и корректной обработки экспериментальных данных;

теория основывается на общепризнанных положениях концепции мономолекулярной адсорбции Лэнгмюра;

идея базируется на современных литературных данных о высокой диффузионной способности оксида азота и высокой скорости взаимодействия NO с оксигемоглобином, что позволяет использовать суспензию эритроцитов в качестве ловушки оксида азота;

установлено, что все экспериментальные и теоретические результаты, из отдельных разделов данной работы хорошо согласуются между собой. При этом полученные в работе количественные оценки NO-донирующей способности Б-ТНКЖ согласуются с данными других специалистов в данной области;

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

Личный вклад соискателя состоит в анализе данных литературы, планировании и проведении экспериментов, обработке и интерпретации полученных данных, представлении результатов на Всероссийских и международных конференциях, а также в подготовке научных публикаций по теме работы. Все представленные в диссертации научные результаты были получены автором лично или при его непосредственном участии.

Диссертация Соколовой Екатерины Михайловны «Кинетические закономерности и физико-химические механизмы взаимодействия биядерных тетранитрозильных комплексов железа – доноров оксида азота с эритроцитами» представляет собой законченную научно-квалификационную работу, в которой поставлена и решена важная в научном и практическом отношении задача по изучению механизмов взаимодействия представителей перспективного нового класса экзогенных доноров оксида азота - биядерных тетранитрозильных комплексов железа с эритроцитами. Работа удовлетворяет всем требованиям к кандидатским диссертациям, установленным пунктами 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013.

На заседании 28 сентября 2016 года диссертационный совет принял решение присудить Соколовой Екатерине Михайловне ученую степень кандидата биологических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 21 человек, из них 8 докторов наук по профилю рассматриваемой диссертации, участвовавших в заседании, из 26 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за присуждение ученой степени – 21, против присуждения ученой степени – нет, недействительных бюллетеней – нет.

Заместитель председателя
диссертационного совета, **д.х.н.**



А.В. Трофимов

Ученый секретарь
диссертационного совета, **к.х.н.**

Л.И. Мазалецкая

28 сентября 2016 г.