

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

**о соответствии диссертационной работы «Кинетические закономерности и физико-химические механизмы взаимодействия биядерных тетранитрозильных комплексов железа – доноров оксида азота с эритроцитами» Соколовой Екатерины Михайловны профилю диссертационного совета Д 002.039.01 и требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям**

Комиссия в составе – д.б.н., проф. Пальминой Н.П., д.х.н., проф. Шишкиной Л.Н., д.б.н. Дудник Л.Б. – констатирует, что диссертационная работа «Кинетические закономерности и физико-химические механизмы взаимодействия биядерных тетранитрозильных комплексов железа – доноров оксида азота с эритроцитами» по теме, постановке задач, методам исследования и полученным результатам соответствует специальности 03.01.02 – биофизика (биологические науки).

Комиссия отмечает следующие основные научные результаты диссертационной работы и ее новизну:

В диссертационной работе Соколовой Е.М. впервые было показано, что биядерные тетранитрозильные комплексы железа с тиолсодержащими лигандами (Б-ТНКЖ) вызывают концентрационнозависимый гемолиз разбавленных суспензий эритроцитов. На основе анализа кинетических и концентрационных закономерностей гемолитического процесса, с учетом данных кинетического моделирования, был сделан вывод, что источником гемолитической активности комплексов является выделяемый ими оксид азота, претерпевающий внутри эритроцитов биохимическую трансформацию с образованием непосредственного химического индуктора гемолиза - пероксинитрита.

Впервые разработана методика количественной оценки NO-донирующей способности Б-ТНКЖ по кинетике окисления внутриэритроцитаного гемоглобина оксидом азота. По эффективным константам скорости образования внутриэритроцитарного метгемоглобина оценена NO-донирующая способность шести исследуемых в работе Б-ТНКЖ.

На основе анализа кинетических данных сделан вывод об образовании в присутствии эритроцитов дополнительного равновесного пула мембраносвязанного комплекса, характеризующегося пониженной скоростью донирования оксида азота. NO-донирующая способность Б-ТНКЖ в суспензии эритроцитов зависит от соотношения равновесных концентраций свободного и мембраносвязанного пулов комплекса.

Достоверность полученных результатов.

Диссертационная работа Е. М. Соколовой представляет собой цельное, и хорошо структурированное научное исследование, выполненное на высоком экспериментальном и теоретическом уровне.

Экспериментальная часть работы выполнена на надежном аналитическом оборудовании с использованием стандартизованных методик, ранее апробированных в работах других исследователей.

Высокую степень достоверности результатов и обоснованности выводов рассматриваемой работы обеспечивает сопровождение экспериментальных разделов работы теоретическими методами с использованием кинетического моделирования и базовых положений теории мономолекулярной адсорбции Лэнгмюра.

Все полученные в работе результаты подробно обсуждены с привлечением современных научных работ отечественных и зарубежных авторов.

Практическая и научная значимость результатов диссертационной работы

Из результатов работы следует, что NO-донирующая способность Б-ТНКЖ зависит не только от структурно-химических характеристик самого комплекса, но и от физико-химических взаимодействий комплекса с клеточной средой. При этом основным фактором, определяющим количественные параметры этого взаимодействия, является уровень липофильности S-лигандов. Учет влияния данного фактора на NO-донирующую способность Б-ТНКЖ позволит в дальнейшем прогнозировать степень влияния среды на фармакологическую активность Б-ТНКЖ, а также оптимизировать базовую структуру Б-ТНКЖ на стадии его химического синтеза с учетом конкретного объекта фармакологического воздействия.

Разработанная в диссертационной работе методика количественной оценки NO-донирующей способности Б-ТНКЖ на основе исследования кинетики образования внутриэритроцитарного метгемоглобина может быть использована для анализа NO-донорной активности других экзогенных доноров оксида азота.

Обнаруженная в работе пероксинитритзависимая гемолитическая активность Б-ТНКЖ должна учитываться при их возможном фармакологическом использовании.

Основные результаты диссертационной работы изложены в статьях автора, опубликованных в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК:

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.

Помимо вышеуказанных автором опубликовано 9 статей в других научных журналах и сборниках статей и 7 тезисов в материалах российских и международных конференций.

Публикации основных научных результатов диссертации соответствуют требованиям пунктов 11 и 13 «Положения о порядке присуждения ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 года.

Диссертация Соколовой Е.М. отвечает требованиям пункта 14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 года. Диссертация не содержит заимствованных материалов и результатов без ссылок на авторов и источники заимствования. В диссертации даны ссылки на результаты работ, выполненных Е.М.

Соколовой в соавторстве с Н.И. Нешевым, Б.Л. Психа, Н.А. Саниной, Т.Н. Рудневой, С.В. Блохиной.

На основании вышеизложенного комиссия рекомендует Диссертационному совету Д 002.039.01 принять к защите диссертационную работу Соколовой Екатерины Михайловны «Кинетические закономерности и физико-химические механизмы взаимодействия биядерных тетранитрозильных комплексов железа – доноров оксида азота с эритроцитами» на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.02 - биофизика.

Комиссия рекомендует утвердить в качестве официальных оппонентов:

доктора биологических наук, **Васильеву Светлану Васильевну**, заведующую лабораторией теоретической генетики Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института биохимической физики им. Н.М. Эмануэля Российской академии наук;

доктора биологических наук, **Тимошина Александра Анатольевича**, ведущего научного сотрудника лаборатории физико-химических методов исследования Федерального государственного бюджетного учреждения «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

В качестве ведущей организации предлагается Федеральное государственное бюджетное учреждение науки **Институт физиологически активных веществ Российской академии наук**.

Председатель комиссии:  
д.б.н., проф.

Н.П. Пальмина

Члены комиссии:

д.х.н., проф.

Л.Н. Шишкина

д.б.н.

Л.Б. Дудник