

## **О Т З Ы В**

официального оппонента на диссертационную работу Маракулиной Ксении Михайловны «Взаимодействие природных фосфолипидов с антиоксидантами нового класса - изоборнилфенолами», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.04 – физическая химия.

### **1. Актуальность темы.**

Пространственно-затрудненные фенолы (природные, синтетические) являются эффективными антиоксидантами (АО), обладающими, в том числе, широким спектром биологической активности. Появление нового класса полусинтетических АО – изоборнилфенолов (ИБФ), обладающих различными видами биологической активности потребовало знания не только их физико-химических характеристик, но и влияния природы заместителей в них на способность взаимодействовать с одними из основных компонентов биологических мембран – фосфолипидами (ФЛ). Последнее представляется особенно важным, поскольку для различных природных и синтетических АО обнаружено их комплексообразование с ФЛ, существенно влияющее на ингибирующую способность АО. Таким образом, комплексное изучение физико-химических характеристик ИБФ с использованием различных физико-химических методов, предпринятое в диссертационной работе К.М.Маракулиной, является актуальным и весьма сложным, поскольку биологическая активность может быть обусловлена как способностью ИБФ влиять на процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ), так и возможностью изменять структурное состояние клеточных мембран.

### **2. Достоверность и новизна результатов и выводов.**

Обоснованность выводов и заключений диссертанта подтверждена результатами экспериментальных исследований, в которых использовалось сочетание таких физико-химических методов как УФ- и ИК-спектроскопия, динамическое светорассеяние, методик разделения ФЛ на фракции, определения антипероксидной активности, химического анализа. Такой подход в сочетании с представительной выборкой различающихся по структуре ИБФ обеспечил автору взаимодополняющую информацию, позволившую сделать определенные

заклучения как о наличии комплексообразования ИБФ и ФЛ, так и влиянии на этот процесс структуры ИБФ и природы ФЛ.

Новизна выполненной работы заключается в том, что в ней удалось показать, что образование комплексов между молекулами ИБФ и природных ФЛ является одной из причин проявления ИБФ цитотоксических и мембранопротекторных свойств в биологических системах *in vitro* и *in vivo*. Кроме того, в работе удалось показать, что модель мицеллообразования лецитина в неполярном растворителе является пригодной для первичного скрининга ИБФ с целью использования в более сложных биологических системах.

### **3. Степень обоснованности научных положений и выводов**

Экспериментальная часть работы выполнена на высоком научном уровне с применением современных методов исследования и использованием высокоточной измерительной техники. Объем и разнообразие экспериментального материала, взаимная согласованность результатов, их надежная обработка позволяют заключить, что полученные Маракулиной К.М. данные являются достоверными. Результаты, составляющие научную новизну диссертационной работы К.М.Маракулиной, апробированы на многочисленных Международных и Всероссийских конференциях.

### **4. Значимость полученных результатов для науки.**

К наиболее значимым и важным можно отнести следующие результаты, полученные в работе:

- а) показано наличие молекулярных комплексов переменного состава, образованных природными ФЛ и ИБФ, для которых изучено влияние структуры ИБФ и природы ФЛ на процесс комплексообразования, в свою очередь, зависящий от полярности среды;
- б) показано, что ИБФ могут участвовать в регуляции перекисного окисления липидов на разных стадиях, обусловленной взаимодействием ИБФ с ФЛ внешнего слоя биологических мембран, а комплексообразование ИБФ преимущественно со сфингомиелином влияет на структуру биологических мембран;
- в) показано, что исследованные ИБФ влияют на параметры самоорганизации природных ФЛ в различных растворителях.

Результаты, полученные при выполнении диссертационной работы, прежде всего, возможность скрининга поверхностно-активных свойств ИБФ по их влиянию на параметры агрегации лецитина, комплексообразованию ИБФ и природных ФЛ, определяющему проявление ИБФ цитотоксических и мембранопротекторных свойств в биологических системах *in vitro* и *in vivo* имеют практическую значимость.

### **5. Оценка изложения материала, публикаций и автореферата**

Диссертационная работа Маракулиной К.М. представляет собой законченное научное исследование. Работа состоит из введения, пяти глав, заключения, выводов, списка сокращений, списка литературы. Во введении обсуждается актуальность темы диссертационной работы, сформулированы цели и задачи исследования, охарактеризованы новизна и практическая значимость работы. В обзоре литературы (глава 1) обобщены современные представления о структурно-функциональных свойствах ФЛ, приведены сведения об антиоксидантных свойствах ИБФ. В главе 2 рассмотрены используемые физико-химические методы и методики проведения анализа, алгоритмы обработки экспериментальных данных, включая методы многофакторного анализа. Глава 3 исключительно важна для последующего анализа экспериментальных данных, поскольку в ней даны физико-химические характеристики препаратов природных ФЛ в различных модельных системах. Глава 4 посвящена изучению спектральных характеристик ИБФ, а глава 5 анализу процессов комплексообразования природных ФЛ и ИБФ различными физико-химическими методами. Диссертация изложена на 132 страницах, содержит 21 таблицу, 35 рисунков и список цитируемой литературы из 173 наименований.

В диссертации четко определены цель и задачи исследования, приведена необходимая информация по состоянию проблемы.

Основные результаты диссертационной работы изложены в 6 статьях в журналах, входящих в Перечень ВАК, а также в иных изданиях. Материалы работы прошли апробацию на 21 международных и всероссийских конференциях.

Автореферат полно и точно отражает содержание диссертационной работы.

### **6. Замечания по содержанию работы:**

Вместе с тем по представленной работе можно задать ряд вопросов и высказать пожелания, которые не ставят под сомнение основные результаты диссертации, определяющие ее научную новизну:

1. Хотелось бы видеть в работе квантово-химические расчеты различного уровня сложности для оценки теплот образования и структуры так называемых «молекулярных комплексов переменного состава», возникающих при взаимодействии ФЛ и ИБФ, влияния природы ИБФ на эти процессы, возможного перераспределения электронной плотности при взаимодействии ИБФ с лецитином (с.83), объяснения ряда полученных и обсуждаемых спектроскопических эффектов.

2. Попытка связать наблюдаемый батохромный сдвиг полос поглощения ИБФ в гексане с увеличением полярности среды, возникающим при изменении концентрации растворенного ИБФ в диапазоне  $10^{-4}$ - $10^{-5}$  моль/л (с.64) представляется неубедительной.

3. Текст диссертации содержит незначительное количество неточностей, например, на с.51 говорится о том, что в таблице 3.5 приведены значения  $A_{270}/A_{200}$ , а на с.52 речь уже идет о соотношении поглощения в области 230 и 270 нм; на рис.3.1 (с.49) приведенные спектры поглощения нельзя отнести к конкретным исследованным препаратам ФЛ и т.п.

4. Содержание раздела диссертации «выводы» в большей степени соответствует названию «основные результаты и выводы».

#### **7. Заключение по диссертационной работе**

Оценивая диссертацию в целом, считаю, что работа выполнена с применением адекватных решаемым задачам методов исследования, содержит новые научные положения и представляет собой законченную научно-исследовательскую работу, в которой установлены закономерности комплексообразования природных ФЛ и ИБФ, определяющего проявление ИБФ цитотоксических и мембранопротекторных свойств в биологических системах *in vitro* и *in vivo*.

По актуальности темы, объему выполненных исследований, новизне полученных результатов, использованным методам исследования, практической значимости диссертационная работа К.М. Маракулиной удовлетворяет критериальным требованиям, установленным пунктами 9-14 «Положения о

присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842, в редакции с изменениями, утвержденными Постановлением Правительства РФ от 21.04.2016 г. № 335 «О внесении изменений в положение о присуждении ученых степеней», а ее автор заслуживает присвоения искомой ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.04 – физическая химия.

Диссертационная работа соответствует п. 10 «Связь реакционной способности реагентов с их строением и условиями осуществления химической реакции» паспорта специальности 02.00.04 – физическая химия.

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

10.01.2017

119991, г. Москва, Ленинские горы, д.1, стр. 3

Тел. +7(495)9391814 melnikov46@mail.ru

Подпись Мельникова М.Я. заверяю

Декан химического факультета  
МГУ имени М.В.Ломоносова,  
академик, профессор

Мельников Михаил Яковлевич



Лунин Валерий Васильевич