

СТЕНОГРАММА

заседания диссертационного совета Д 003.049.01
на базе ФГБУН Новосибирский институт органической химии им. Н. Н. Ворожцова
Сибирского отделения Российской академии наук

г. Новосибирск

3 июля 2020 г.

ЗАЩИТА ДИССЕРТАЦИИ

директором института естественных и социально-экономических наук, заведующим кафедрой химии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный педагогический университет» кандидатом химических наук доцентом Кандалинцевой Натальей Валерьевной на тему: «Гидрофильные халькогенсодержащие производные алкилированных фенолов: синтез, свойства, антиокислительная и биологическая активность», представленной на соискание учёной степени доктора химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

Научный консультант: д-р хим. наук, профессор Просенко Александр Евгеньевич

Официальные оппоненты:

Харитонов Юрий Викторович, РФ, доктор химических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории медицинской химии Новосибирского института органической химии им. Н. Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук (НИОХ СО РАН);

Чукичева Ирина Юрьевна, РФ, доктор химических наук, доцент, главный научный сотрудник лаборатории органического синтеза и химии природных соединений Института химии – обособленного подразделения Федерального исследовательского центра «Коми научный центр Уральского отделения Российской академии наук» (Коми НЦУрО РАН);

Розенцвейг Игорь Борисович, РФ, доктор химических наук, доцент, заместитель директора по научной работе Иркутского института химии им. А. Е. Фаворского Сибирского отделения Российской академии наук (ИриХ СО РАН).

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Федеральный исследовательский центр химической физики им. Н. Н. Семенова
Российской академии наук (ФИЦХФ РАН).

На заседании присутствовали 15 членов совета из 21, в том числе:

1. Григорьев Игорь Алексеевич	Председатель	д.х.н., 02.00.03
2. Тихонов Алексей Яковлевич	Зам. председателя	д.х.н., 02.00.03
3. Лузина Ольга Анатольевна	Ученый секретарь	д.х.н., 02.00.03
4. Багрянская Елена Григорьевна	Член совета	д.ф.-м.н., 01.04.17
5. Бардин Вадим Викторович	Член совета	д.х.н., 02.00.08
6. Волчо Константин Петрович	Член совета	д.х.н., 02.00.03
7. Горностаев Леонид Михайлович	Член совета	д.х.н., 02.00.03
8. Карпов Виктор Михайлович	Член совета	д.х.н., 02.00.03
9. Колтунов Константин Юрьевич	Член совета	д.х.н., 02.00.03
10. Макаров Александр Юрьевич	Член совета	д.х.н., 02.00.03
11. Малыхин Евгений Васильевич	Член совета	д.х.н., 02.00.03
12. Меженкова Татьяна Владимировна	Член совета	д.х.н., 02.00.03
13. Ткачев Алексей Васильевич	Член совета	д.х.н., 02.00.03
14. Третьяков Евгений Викторович	Член совета	д.х.н., 02.00.03
15. Шульц Эльвира Эдуардовна	Член совета	д.х.н., 02.00.03

Председатель диссертационного совета д-р хим. наук И. А. Григорьев:

– Доброе утро, уважаемые коллеги! Начинаем наше первое заседание – по докторской диссертации. У нас кворум есть, 15 человек присутствуют. С оппонентами тоже все получается: один оппонент лично присутствует, с другими налажена связь. Так что по всем правилам нынешним мы начинаем первый раз работать, я надеюсь, что они скоро изменятся, и все пойдет в том варианте, как это было до сих пор. Это наш первый опыт, я думаю, он будет очень положительный, и я предоставляю слово учёному секретарю, чтобы она познакомила Вас с материалами.

Учёный секретарь диссертационного совета д-р хим. наук О. А. Лузина:

– Доброе утро, коллеги! Спасибо Вам, что нашли возможность присутствовать на сегодняшнем заседании. Хочу напомнить Вам, что желательно соблюдать рекомендованные санитарные нормы – дистанцию и ношение масок. По повестке сегодняшнего заседания. В диссертационный совет поступило заявление от Кандалинцевой Натальи Валерьевны, поданное 26 февраля 2020 года, о возможности рассмотрения в нашем диссертационном совете защиты её докторской диссертации. Её были поданы все необходимые документы, а именно копия диплома кандидата наук, список научных трудов, заключение организации, в которой выполнялась диссертация, это Новосибирский государственный педагогический университет. Отзыв ведущей организации, три отзыва оппонентов имеются и согласия оппонентов, в деле также имеются шесть отзывов на автореферат. Так что все необходимые документы для того, чтобы провести защиту у нас имеются.

Председатель диссертационного совета д-р хим. наук И. А. Григорьев:

– Вопросов не возникло? Спасибо. Наталья Валерьевна, пожалуйста, 40 минут в Вашем распоряжении.

Канд. хим. наук Н. В. Кандалинцева:

– Всем доброе утро! Уважаемый председатель, уважаемые члены диссертационного совета, вашему вниманию представляется доклад по теме диссертационной работы «Гидрофильные халькогенсодержащие производные алкилированных фенолов: синтез, свойства, антиокислительная и биологическая активность».

Алкилированные фенолы являются эффективными ингибиторами свободнорадикального окисления органических материалов и традиционно находят применение в производстве полимерных материалов, технических масел и жиросодержащих пищевых и косметических продуктов, а так же в качестве лекарственных препаратов. Фармакологическая активность фенолов, их способность выступать в качестве средств профилактики и терапии заболеваний, связанных с развитием окислительного стресса, в последнее время привлекает особое внимание исследователей, что связано с широким распространением таких заболеваний.

Современная наука насчитывает их более двухсот, в это число входят такие заболевания как ишемическая болезнь сердца, инсульты, болезнь Альцгеймера, онкологические заболевания, сахарный диабет, которые по данным Всемирной организации здравоохранения относятся к 10 ведущим причинам смерти в мире. Нужно сказать, что еще в начале нынешнего века вклад таких заболеваний в структуру смертности был существенно ниже. Соответственно, мы имеем дело с ростом распространенности свободнорадикальных патологий в мире, что поддерживает высокий интерес исследователей к проблемам окислительного стресса. Вместе с тем, количество антиоксидантных препаратов, рекомендованных в медицинской практике для терапии такого рода заболеваний, весьма ограничено. В Российской Федерации они представлены главным образом фенольными соединениями, их порядка десяти, при этом только два из них – эмоксипин и мексидол – могут быть использованы в виде инфузионных препаратов. Понятно, что для такого широкого спектра заболеваний данного арсенала лекарственных препаратов явно недостаточно, особенно в плане гидрофильных антиоксидантов, необходимых для терапии острых состояний.

Если говорить о водорастворимых антиоксидантах, описанных в научной литературе, то все они имеют одинаковый план строения и представляют собой химически модифицированные молекулы природных и синтетических фенолов, в структуру которых включены полярные фрагменты, как правило, ионогенные, придающие соединениям водорастворимый характер.

В основе механизма действия таких соединений лежит способность взаимодействовать с активными радикалами, ведущими окислительный процесс. Но при ингибировании фенолами таких процессов все же происходит накопление гидропероксидов (как и при неингибированном окислении), распад которых приводит к возникновению новых цепей окисления и обуславливает самоускоренное развитие процесса.

Данная проблема может быть решена и решается для технических материалов применением вторичных антиоксидантов, в качестве которых используются чаще других серосодержащие соединения. Такие антиоксиданты способны восстанавливать гидропероксиды. Объединение фенольных и сульфидных фрагментов в одну молекулу приводит к созданию полифункциональных ингибиторов, которые широко используются в технике. Их высокую эффективность связывают как с полифункциональным механизмом противookислительного действия, так и внутримолекулярным синергизмом, в основе которого, как полагают, лежат клеточные эффекты.

Ранее было показано, что серосодержащие фенольные соединения, в частности сульфиды, представленные на данном слайде, проявляют фармакологическую активность и могут быть использованы для защиты от окислительного стресса. Мы полагали, что создание водорастворимых аналогов таких соединений позволит нам получить новый класс водорастворимых антиоксидантов, обладающих, в отличие от предложенных ранее, бифункциональной антиокислительной активностью, и, как следствие, более высокой эффективностью.

Синтетически решить такую задачу представлялось возможным путем введения в молекулы алкилфенолов ионогенных групп, содержащих атомы бивалентной серы или селена, для которых могла быть показана такая активность, либо халькогенидных групп и ионогенных фрагментов как отдельных функциональных групп.

Таким образом, целью настоящей работы явилось создание нового поколения гидрофильных фенольных антиоксидантов с полифункциональным механизмом антиокислительного действия и комплексом ценных свойств для применения в различных областях биологии и медицины.

Для достижения поставленной цели предполагалось решить следующие задачи:

1. Разработать способы синтеза, выделения и очистки гидрофильных алкилфенолов, содержащих в заместителях изотиурониевые, сульфонатные, тιο(селено)сульфатные, карбоксильные, а также сульфидные, селенидные и теллуридные группы;
2. Осуществить синтез библиотек структурно-родственных гидрофильных S (Se, Te)-содержащих фенольных соединений;
3. Провести сравнительное исследование (био)антиоксидантной активности синтезированных соединений различных структур в различных модельных системах и выявить зависимости «структура – свойство», открывающие возможности для молекулярного дизайна и направленного синтеза полифункциональных гидрофильных биоантиоксидантов, обладающих набором ценных свойств;
4. Предложить новые эффективные гидрофильные антиоксиданты с полифункциональным механизмом антиокислительного действия и выраженной протекторной активностью при свободнорадикальных патологиях для использования в биологии и медицине.

В качестве исходных продуктов для синтеза целевых соединений мы использовали алкилированные фенолы, часть из которых являются коммерчески доступными, часть была синтезирована нашими коллегами, а так же алканоламы **3-5**, которые были синтезированы в НИОХ СО РАН по методикам, разработанным Алексеем Петровичем Крысиным. Ранее в работах Александра Евгеньевича Просенко с соавторами были разработаны подходы к функционализации таких фенолов, позволяющие как замещать ОН группу в структуре фенолов на атом галогена, так и получать на основе *трет*-бутилзамещенных производных широкий спектр соединений с различной структурой гидроксильного фрагмента.

Первый класс антиоксидантов, который был синтезирован нами, – это галогениды изотиурония. Их получали по реакциям галогенпроизводных с тиомочевинами. Методика синтеза и очистки таких соединений была нами отработана на примере получения соединения **7a**. Лучших выходов (до 95 %) мы достигали при использовании в синтезах избытка исходного галогеналкана, что обеспечивало полную конверсию тиомочевины и существенно облегчало очистку целевого продукта. Соединение **7a** оказалось единственным синтезированным нами гидрофильным производным, для которого была обнаружена способность образовывать кристаллогидрат, что было подтверждено различными методами, в том числе рентгеноструктурным анализом. По разработанной методике нами были синтезированы галогениды изотиурония различных структур – с

различиями в строении гидроксирильного фрагмента, различным N-замещением, а так же длиной и строением цепи, разделяющей арильные и изотиурониевый фрагменты.

Кроме того, галогениды изотиурония получали непосредственно из алканолов по их реакциям с тиомочевинной и галогеноводородными кислотами. При этом в случае *орто*-диметилзамещенного алканолола **3** получали соответствующую соль изотиурония с хорошим выходом, а в случае алканолов **4** и **5** были получены *орто*-незамещенные галогениды. Мы предположили, что процессы нуклеофильного замещения ОН группы и *де-трет*-бутилирования протекают независимо друг от друга, и, соответственно, могут быть описаны следующей принципиальной схемой. Она была подтверждена с привлечением метода ГХ/МС – после получасового кипячения реагентов была получена смесь, в которой присутствовали все предполагаемые продукты, за исключением исходного алканолола и его дважды дезалкилированного гомолога. При этом уже через полчаса синтеза основными компонентами смеси являлись дважды дезалкилированный бромид и соответствующая ему соль изотиурония. Через два часа только эти вещества присутствовали в реакционной смеси, после шестичасового кипячения реагентов бромид изотиурония был выделен нами с выходом 87 %.

Было также показано, что под действием галогеноводородных кислот протекает и дезалкилирование галогенидов изотиурония *ди-трет*-бутилзамещенных, при этом в случае использования хлороводородной кислоты получали моно-*орто*-замещенный продукт с выходом 85%, а в случае бромоводородной кислоты – с выходом 91 % дважды дезалкилированный.

Мы рассматривали синтезированные соли изотиурония не только как перспективные биологически активные антиоксиданты, но и как полупродукты синтеза различных производных. Была предложена методика, по которой из солей изотиурония получали соответствующие тиолы с практически количественным выходом, на основе последних нами были синтезированы сульфиды различного строения. Кроме того, несимметричные сульфиды, в том числе функционально-замещённые, получали непосредственно из солей изотиурония путём их введения во взаимодействие с галогеналканами в щелочной среде. Таким методом, в частности, нами были получены функционально-замещённые соединения **10** и **11**, которые в последствии использовали для синтеза гидрофильных соединений, содержащих в *пара*-заместителе дополнительно атом бивалентной серы. Была проведена так же функционализация *орто*-незамещенных соединений по ароматическому кольцу – через соответствующие бромпроизводные по последовательности превращений, представленных на слайде, были получены тиаалкилзамещенные производные пирокатехина и пирогаллола.

Синтезы тиосульфатов проводили по реакциям галогенпроизводных с тиосульфатом натрия. Первоначально осуществляли взаимодействие *ди-трет*-бутилзамещённых хлор- и бромалканов в этиленгликоле. Эквимолярные количества взаимодействующих веществ приводили к целевой тиосульфатной соли – соли Бунте – с хорошим выходом. При этом выделение и очистка целевого продукта не вызывали затруднений, поскольку он кристаллизовался из реакционной массы при её охлаждении. К сожалению, соединения с иным *орто*-замещением таким свойством не обладали, их

выделение и очистка от остатков этиленгликоля были весьма трудоемки и сопровождались потерями целевого продукта, в связи с чем была отработана методика проведения подобных взаимодействий в водном этаноле. При этом с хорошими выходами соли Бунте получали только при использовании бромидов, с хлоридами получить целевой продукт с выходами более 15 % нам не удалось. Сульфонатные производные получали аналогичным образом – на основе бромидов, по их реакциям с сульфитом натрия. Естественно, что данный процесс протекал в более жёстких условиях, но также соединения получались с достаточно хорошими выходами. В отличие от хлоралкилзамещенных фенолов хлорэтилтиопирокатехин **15**, представленный на данном слайде, взаимодействовал количественно в относительно мягких условиях как с тиосульфатом натрия, так и с сульфитом натрия, при этом получали соответствующие водорастворимые производные. В последнем случае процесс осложнялся образованием значительных количеств побочного продукта – хромана **17**.

Этими способами нами были синтезированы ряды тиосульфатных и сульфонатных производных с различным строением гидроксиарильного заместителя и длиной цепи, разделяющей ионогенный и арильный фрагменты.

Синтез селеносульфатов проводили на основе галогеналканов, по их реакциям с селеносульфатом натрия. Данный процесс был изучен с использованием ВЭЖХ, при этом было показано, что наряду с целевой солью уже в самом начале синтеза начинает образовываться диселенид **20**, который, очевидно, является продуктом гидролиза целевой соли. В лучших экспериментах содержание целевого селеносульфата достигало 80 %, но при его выделении из реакционной смеси мы получали практически равные количества целевого селеносульфата и диселенида, что мы связываем с низкой устойчивостью селеносульфата в условиях выделения и очистки. Поскольку селеносульфаты и диселениды могли быть использованы в синтезе других селеносодержащих производных, а селеносульфаты демонстрировали не очень высокую стабильность, мы решили, что в качестве исходного полупродукта для синтеза производных мы будем использовать диселениды, и изменили условия протекания реакции таким образом, чтобы увеличить выход диселенида. Для этого нужно было усилить процесс гидролиза в реакционной смеси, что было достигнуто при отгоне спирта из реакционной массы в виде азеотропа. При этом происходило увеличение содержания воды в реакционной смеси, повышалась температура, и в результате удалось фактически полностью перевести исходный галогеналкан в диселенид. На основе синтезированных таким образом диселенидов были получены различные селениды, из них наибольший интерес, с нашей точки зрения, представляет соединение **21**, которое является селеносодержащим аналогом известного антиоксиданта СО-3. Данное соединение проявило высокую гипогликемическую активность на модели аллоксан-индуцированного сахарного диабета, и в качестве гипогликемического средства было нами запатентовано. Кроме того, безусловно, интересными являются синтезированные селеносодержащие производные многоатомных спиртов, и, в частности, пирокатехина.

Нами были получены также алкилхалькогеналкановые кислоты и их соли, которые являются структурными аналогами известных антиоксидантов фенозан-кислоты и

фенозана калия. Следует сказать, что фенозанкислота в январе прошлого года под названием «дibuфелон» была зарегистрирована в качестве лекарственного препарата для лечения эпилепсии. Халькогензамещённые аналоги этих соединений получали с использованием разных подходов и в качестве исходных синтонов использовали соли изотиурония, тиолы и галогеналкилзамещённые фенолы. Кроме того, для синтеза соединений с пропильным заместителем в *пара*- или *орто*-положении, а также бензильных соединений использовали подходы к синтезам с использованием в качестве исходных синтонов алкилированных фенолов. Соответственно, синтезы проводили либо через аллильные производные, либо непосредственной конденсацией фенолов с тиаалкановыми кислотами и формальдегидом, либо через промежуточный синтез оснований Манниха.

Селеналкановые кислоты были получены на основе соответствующих диселенидов, которые восстанавливали боргидридом натрия. Образующиеся при этом селенолы фиксировали методом ВЭЖХ, но не выделяли. При добавлении в реакционную массу галогеналкановых кислот получали соответствующие целевые кислоты, при этом в качестве побочных продуктов фиксировали образование до 10 % соответствующих этиловых эфиров. Эти побочные продукты были идентифицированы нами с использованием образцов, полученных встречным синтезом через этерификацию целевых полученных кислот. По реакциям с гидрокарбонатом натрия и калия получали соли соответствующих кислот.

Сходным образом осуществляли синтез теллурсодержащих соединений. В качестве исходного вещества при этом использовали металлический теллур, который восстанавливали до дителлурида натрия, а затем вводили в реакцию с галогеналканами. Полученные дителлуриды также восстанавливали и *in situ* в образовавшиеся соединения добавляли галогенпроизводные, в результате были получены теллурсодержащий аналог СО-3, соответствующая теллурпропановая кислота и её калиевая и натриевая соли.

В целом нами было синтезировано более сотни гидрофильных соединений, которые были построены по комбинаторному принципу путем объединения гидроксиарильных фрагментов различных структур с различными типами ионогенных фрагментов, и это открывало благоприятные возможности для исследования влияния структурных факторов на антиоксидантную активность таких соединений. Мы предполагали, что наши соединения должны обладать как антирадикальной активностью, так и противопероксидной, и кроме того, некоторым брутто-ингибирующим эффектом, который может быть усилен за счет синергической составляющей.

Об антирадикальной активности синтезированных соединений судили по константам скорости их взаимодействия с пероксидными радикалами, которые измеряли в различных модельных системах – при инициированном окислении стирола, кумола, метилолеата в хлорбензоле и метилолеата натрия в водно-мицеллярном растворе додецилсульфата натрия. В результате нами было показано, что в рядах синтезированных производных и в рядах соответствующих сульфидов, не обладающих гидрофильными свойствами, при окислении модельных углеводов наибольшую эффективность проявляют соединения с промежуточной степенью пространственного экранирования

фенольной ОН группы. Однако при переходе к окислению метилолеата это преимущество уменьшается, и, соответственно, разница в антиоксидантной активности соединений с различным *орто*-замещением нивелируется. При переходе в водно-мицеллярную систему константы уменьшаются для всех исследованных соединений, при этом аналогичные эффекты были зафиксированы для токоферола и тролокса. Только ионол среди исследованных нами соединений характеризовался стабильными величинами константы скорости взаимодействия с пероксидными радикалами.

На примере галогенидов изотиурония рассматривали влияние полярного фрагмента на второй показатель антирадикальной активности – стехиометрический коэффициент ингибирования f , который показывает среднее количество обрываемых цепей окисления в расчете на одну молекулу антиоксиданта. Было показано, что наличие ионогенного фрагмента в *пара*-заместителе приводит к уменьшению коэффициента ингибирования, что, очевидно, связано с экранированием реакционно-активного центра в *пара*-положении ароматического ядра объемной и полярной изотиурониевой группой; при её удалении от ароматического кольца наблюдалось увеличение антирадикальной активности. Аналогичные эффекты были также обнаружены в мицеллярных системах как для галогенидов изотиурония, так и для тиосульфатов. Константа тоже возрастала. При этом существенного влияния природы ионогенного фрагмента на антирадикальную активность обнаружено не было.

О противопероксидной активности синтезированных тиосульфатов и галогенидов изотиурония судили по их реакционной способности в отношении пероксида водорода. Было показано, что тиосульфаты проявляют высокую противопероксидную активность – они взаимодействовали с перекисью водорода уже при 40 °С и в течение часа нагревание реагентов приводило к соответствующему дисульфиду с выходом 80 %. Вместе с тем, в кислой и нейтральной среде соли изотиурония были устойчивы к окислению, и, в частности, более устойчивы, чем сульфидные группы. В щелочной среде также легко окислялись до дисульфидов.

Синтезированные халькогенсодержащие кислоты характеризовались значительными различиями в противопероксидной активности, которую изучали в модельной реакции разложения пероксида кумола в среде уксусной кислоты. Было показано, что в то время как фенозан-кислота не влияет на концентрацию пероксида, синтезированные соединения приводят к его разложению. При этом соединения, в структуре которых атом серы отделен от ароматического кольца и карбоксильной группы на два и более метиленовых звена, взаимодействовали с гидропероксидами в стехиометрических количествах, в течение отслеживаемого времени – в отношении 1:1 или 1:2. Для бензилтиоэтановых кислот была зафиксирована способность разрушать весь содержащийся в системе гидропероксид, при этом характеризующиеся их кинетические кривые имели S-образный характер, характерный для протекания автокаталитических реакций. Аналогично высокую противопероксидную активность фиксировали так же для селенсодержащих карбоновых кислот.

В модельной реакции автоокисления метилолеата оценивали брутто-ингибирующий эффект синтезированных соединений. При этом было показано, что

синтезированные кислоты превосходят по противоокислительной активности свои не содержащие серы аналоги – как аналоги из числа производных природных соединений, так и с соответствующим гидроксикарильным фрагментом. В отличие от тролокса для синтезированных кислот, в том числе диметилзамещённых, не наблюдалось снижения антиоксидантной активности с увеличением концентрации, что позволяет полагать, что для синтезированных нами соединений не характерна концентрационная инверсия антиокислительного действия, которая является одним из недостатков природных антиоксидантов и их производных

Синергетические эффекты у синтезированных соединений оценивали, сравнивая их антиоксидантную активность с монофункциональными антиоксидантами (на данном слайде представлены такие исследования для диметилзамещённых соединений), а так же композиций таких антиоксидантов с соответствующими арилтиокарбоновыми кислотами, не содержащими активной фенольной группы. При этом было показано, что синтезированные соединения превосходят как монофункциональные антиоксиданты, так и их синергетические композиции с серосодержащими соединениями, что свидетельствует о наличии у синтезированных нами соединений, по крайней мере части из них, синергической составляющей.

Было показано также в модельной реакции медь-индуцированного окисления этилолеата, что тиосульфаты независимо от *орто*-замещения превосходят по своей антиоксидантной активности соответствующие сульфонаты. Это так же свидетельствует о вкладе бивалентной серы в общую антиоксидантную активность синтезированных соединений, а, соответственно, о полифункциональном характере их противоокислительного действия.

Аналогичное превосходство синтезированных тиосульфатов над сульфонатами было показано и в различных модельных системах *in vitro*. Было показано на модели медь-индуцированного окисления липопротеинов низкой плотности, что замена атома серы на селен и далее теллур приводит к существенному увеличению антиокислительной активности. Теллурсодержащий аналог СО-3 оказался единственным соединением, которое вдвое превосходило по антиокислительному действию в этой модельной системе ионол, который принято считать эталоном сравнения.

Для синтезированных соединений была изучена также токсичность в отношении лабораторных животных и бактериальных культур. При этом было обнаружено, что токсичность соединений зависит как от *орто*-замещения в ароматическом ядре, так и от природы ионогенного фрагмента. Для соединений с разными ионогенными фрагментами наиболее токсичными свойствами обладали ди-*трет*-бутилзамещённые соединения, снижение экранирования при замене *трет*-бутильных заместителей на метильные и даже на циклогексильные группы, а так же удаление *орто*-заместителей приводило к увеличению средних летальных доз, т.е., соответственно, снижению токсичности. В зависимости от природы ионогенного фрагмента изучение токсичности показало, что независимо от характера *орто*-замещения наиболее токсичными из синтезированных нами соединений являются соли изотиурония. Тиосульфатные, сульфонатные, а также тιο- и селенокарбоновые кислоты проявляли существенно меньшую токсичность.

Токсичность синтезированных соединений, определенная в отношении лабораторных животных и бактериальных культур (в качестве таковых использовали *Photobacterium phosphoreum* из коллекции из Института биофизики СО РАН), в узких лабораторных сериях достаточно хорошо коррелировала, что позволило сократить количество животных, вовлеченных в острый эксперимент.

Биологическую активность синтезированных соединений изучали в ряде научных и образовательных организаций, представленных на данном слайде. Это специализированные подразделения новосибирских вузов и институты СО РАН, а так же Институт проблем химической физики РАН в Черноголовке, Российский кардиологический научно-производственный комплекс в Москве, Белорусский государственный университет и предприятие «Волгореченскрыбхоз» в городе Волгореченске.

В результате было показано, что многие из синтезированных нами соединений, во всяком случае, которые изучали, проявляют выраженные протекторные свойства при свободнорадикальных патологиях. В частности, для целого ряда соединений было показано наличие гепатопротекторных свойств. На примере диметилзамещённых соединений было показано, что присутствие карбоксильной группы в составе фенола при пероральном введении препаратов животным приводит к существенному увеличению эффективности соединения, что мы связываем, конечно, с его большей биологической доступностью.

Этот слайд я уже показывала. В различных модельных системах, в том числе при медь- и железо-индуцированном окислении липопротеинов нами было установлено, что как и в клеточных культурах большую эффективность проявляют *трет*-бутилзамещённые соединения. И мы ожидали, что они окажутся наиболее перспективными и в случае их использования как защитных средств от свободнорадикальных патологий, одной из которых является воспаление. Однако на модели каррагинан-индуцированного отека лапы крыс оказалось, что наиболее выраженным противовоспалительным эффектом обладает тиосульфат с одной *трет*-бутильной группой в *орто*-положении, для которого была зафиксирована не самая высокая антиоксидантная активность из исследованных препаратов. В результате поиска механизмов влияния антиоксидантов на воспалительную реакцию было показано, что наблюдается корреляция не с антиоксидантным эффектом, а со способностью соединений индуцировать систему антиоксидант-респонсивного элемента, в частности экспрессию Nrf2, ответственного за синтез глутатионтрансферазы P1. Наибольшую активность как раз проявил этот тиосульфат с одной *трет*-бутильной группой, исследования которого были проведены под аббревиатурой ТС-13, на последующих слайдах он так и обозначен. Нами были синтезированы структурные аналоги данного соединения, для того, чтобы выявить какие структурные факторы собственно влияют на такие свойства. В результате было показано, что увеличение числа метиленовых звеньев в *пара*-заместителе на одно звено существенно не изменяет противовоспалительную активность, а сокращение числа метиленовых звеньев до двух или замена атома серы на селен отменяет противовоспалительную активность. Поэтому мы считаем, что структура ТС-13 близка к оптимальной, и многие эффекты данного

соединения связаны со способностью активизировать систему антиоксидант-респонсивного элемента.

Было показано, что сульфат ТС-13 обладает собственным противоопухолевым эффектом, его использование в качестве монотерапии опухолевого процесса у мышей приводило к торможению роста опухоли, которое, однако, было выражено меньше, чем при использовании доксорубина, но при совместном использовании ТС-13 и доксорубина наблюдалось взаимное усиление противоопухолевого эффекта. Аналогичные эффекты были обнаружены и для тиопропионата калия ТФ-7. В то время как при полихимиотерапии наблюдалось сокращение размеров опухоли у экспериментальных животных, ТФ-7 таким эффектом не обладал, но зато увеличивал выживаемость мышей в эксперименте. Совместное применение полихимиотерапии и ТФ-7 приводило как к сокращению роста опухоли, так и к увеличению выживаемости животных.

Кроме того, было показано, что ТС-13 обладает геропротекторными свойствами. Первоначально это было показано на дрозофилах, в различных линиях которых данный препарат увеличивал выживаемость, в том числе в условиях окислительного стресса, индуцированного паракватом, который, как полагают, индуцирует изменения, свойственные болезни Паркинсона. Аналогичный эффект был впоследствии продемонстрирован и на лабораторных животных.

В целом, для каждого класса соединений были выявлены препараты, обладающие ценными видами биологической активности, в том числе гепатопротекторными, противоопухолевыми, детоксикационными, эмбриопротекторными, хондропротекторными, геропротекторными, противотуберкулезными, радиопротекторными и иммуностимулирующими свойствами.

Основные результаты проделанной работы следующие:

Предложены эффективные методы получения галогенидов (гидроксиарил)-алкилизотиурония, (гидроксиарил)алкилтиосульфатов и (гидроксиарил)алкансульфонатов натрия, позволяющие с хорошими выходами получать целевые соединения из галоидалкилзамещенных фенолов различного строения.

Осуществлен синтез структурно-родственных рядов новых гидрофильных производных алкилированных фенолов: галогенидов (гидроксиарил)алкилизотиурония, (гидроксиарил)алкилтио- и селеносульфатов, (гидроксиарил)алкансульфонатов натрия, а также (гидроксиарил)алкилтиоалкановых и селено(теллуридо)алкановых кислот и их солей, — представляющих интерес в качестве биологически активных антиоксидантов и удобных объектов для изучения зависимостей «структура — свойство».

Установлено, что при взаимодействии ди-*трет*-бутилзамещенных гидроксиалкилфенолов с концентрированными галогеноводородными кислотами и тиомочевинной параллельно с нуклеофильным замещением алифатической ОН группы протекают процессы де-*трет*-бутилирования, и основным продуктом превращений являются соответствующие галогениды (гидроксиарил)алкилизотиурония. Найдены условия селективного моно-де-*трет*-бутилирования галогенидов (3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксиарил)алкилизотиурония. Названные превращения открывают удобные пути

синтеза ранее труднодоступных гидроксифенил- и (3-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)-алкантиолов, представляющих интерес в качестве биологически активных веществ и ценных синтонов для широкого спектра производных

Расширен синтетический потенциал галогенидов изотиурония на основе (3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)галогеналканов и соответствующих алканолов — одностадийно или через ряд последовательных стадий из них получены тиолы, дисульфиды, сульфиды и бисфосфонаты с различным типом *орто*-замещения, включая производные двух и трехатомных фенолов и их эфиров.

Изучено взаимодействие (3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)-1-галогенпропанов с селеносульфатом натрия, и на этой основе предложены удобные методы синтеза (гидроксипропил)алкилселеносульфатов и соответствующих им диселенидов. Введением последних в реакцию с тетрагидроборатом натрия и далее с галогенидами различного строения получены симметричные и несимметричные селениды и, в частности, бис-[3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)пропил]селенид, обладающий гипогликемической активностью, а также (гидроксипропил)пропилселеноалкановые кислоты, соли которых являются перспективными гидрофильными биоантиоксидантами.

Показана возможность вовлечения фенолов, содержащих в заместителях селенидные группы, в дальнейшие превращения: из пропил-(3-бром-4-гидроксифенил)пропилселенида с хорошими выходами получены соответствующие селениды, содержащие в положении 3 ароматического ядра группы OEt и OH.

Предложен подход к синтезу теллурсодержащих производных (3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)алкильного ряда: на основе соответствующего хлорпропилфенола впервые получены дителлурид, теллурид, теллурупропановая кислота и ее калиевая соль. В условиях медь-зависимого окисления выделенных липопротеинов бис-[3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)пропил]теллурид значительно превосходил по противомикробному действию свои S- и Se-замещенные аналоги, что свидетельствует о перспективности изучения биоантиоксидантных свойств синтезированных теллурсодержащих производных.

Созданы банки значений констант скоростей взаимодействия синтезированных соединений с пероксидными радикалами кумола, стирола и метилолеата. Установлено, что при переходе от индивидуальных модельных ароматических углеводородов к гомогенному раствору метилолеата в хлорбензоле и далее к метилолеату в микрогетерогенном водном растворе происходит снижение эффективных значений константы и нивелирование различий в реакционной способности фенолов с различной степенью экранирования фенольного гидроксила. Изучено влияние структурных факторов на антирадикальную активность синтезированных соединений в названных модельных системах.

В условиях автоокисления метилолеата в ряду(3,5-диалкил-4-гидроксифенил)-алкилтиоалкановых кислот выявлены соединения, превосходящие по антиокислительному действию как соответствующие монофункциональные антиоксиданты, так и их бинарные композиции с серосодержащими синергистами, что подтверждает наличие у данных соединений бифункционального механизма противомикробного действия и внутри-

молекулярного синергизма. Аналогичным образом, (гидроксиарил)алкилтиосульфаты проявляли свойства полифункциональных антиоксидантов и в различных модельных системах превосходили по эффективности соответствующие (гидроксиарил)алкансульфонаты.

В структурно-родственных рядах гидрофильных фенольных антиоксидантов впервые выявлено влияние структурных факторов на токсические свойства и противовоспалительную активность. Установлено, что токсичность гидрофильных алкилфенолов в отношении бактериальных культур и лабораторных животных снижается при удалении *трет*-бутильных *орто*-заместителей и их замене на менее разветвленные группы, а также при замене изотиуриониевых групп на тиосульфатные, сульфонатные или карбоксилатные группы. Показано, что высокая противовоспалительная активность сопряжена с наличием в структуре одного *трет*-бутильного *орто*-заместителя и тиосульфатного фрагмента, отделенного от ароматического кольца на 3-4 метиленовых звена.

Предложены новые соединения, обладающие противовоспалительной, противоопухолевой, гипогликемической, хондро- и гепатопротекторной активностью, а также геропротекторными, радиозащитными и иммуномодулирующими свойствами. Установлено, что противовоспалительная и противоопухолевая активность (3-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)пропилтиосульфата натрия реализуется через его способность влиять на геном клетки, активируя систему антиоксидант-респонсивного элемента.

У меня всё. Спасибо за внимание.

Председатель диссертационного совета д-р хим. наук И. А. Григорьев:

—Спасибо. Вопросы, пожалуйста. Пожалуйста.

Д-р ф.-м. наук Е. Г. Багрянская:

— Скажите, пожалуйста, когда Вы меняете «хвостики»: сера, селен, теллур, — меняется антиоксидантная активность и для теллура она наивысшая. Можно качественно объяснить, почему? И второй вопрос такой: вообще-то теллур, селен — токсические элементы, казалось бы. Что будет в организме? Как ферменты? Какие метаболиты в конце? Или просто восстанавливается? Что происходит, и насколько разумно использовать эти соединения?

Канд. хим. наук Н. В. Кандалинцева:

— Относительно первого вопроса. Мы теллурсодержащие соединения синтезировали совсем недавно, они у нас в меньшей степени изучены, конечно. В ряду сера — селен — теллур по литературным данным следует ожидать повышения противопероксидной активности, потому что реакционная способность соответствующих групп в отношении пероксидов возрастает.

Д-р ф.-м. наук Е. Г. Багрянская:

— Это же группы, которые здесь присоединены? Или теллур сам по себе?

Канд. хим. наук Н. В. Кандалинцева:

– Я с Вашего позволения верну слайд... Получается, что изменение антиоксидантной активности следует относить именно к атому халькогена, потому что все остальные фрагменты совершенно одинаковы.

Д-р ф.-м. наук Е. Г. Багрянская:

– Реакция как идёт? Она именно с теллуром? Протон переносится... нет?

Канд. хим. наук Н. В. Кандалинцева:

– Мы считаем, что это прямое влияние на перекисные соединения, поскольку при медь-индуцированном окислении ЛНП происходит их накопление. И это связано с эффектами влияния серы, селена и теллура. Что касается того, как они трансформируются в организме. Фармакокинетики я Вам сейчас не приведу, но вариант, при котором бы они просто окислились и вывелись, на самом деле просто идеален. Чтобы они не оставались и ничего плохого не совершали. Я могу сказать, что для теллурида, представленного на слайде, мы LD_{50} даже ещё не померили, но для соответствующего селенида при пероральном введении она составляет более 5 г на килограмм веса, т.е. это соединение не токсично. Связь Se–C здесь достаточно стабильная, и мы думаем, что это довольно эффективные антиоксиданты будут. Мы планируем изучать их в последующем. Если я ответила на Ваш вопрос...

Д-р ф.-м. наук Е. Г. Багрянская:

– Да.

Канд. хим. наук Н. В. Кандалинцева:

– Спасибо.

Председатель диссертационного совета д-р хим. наук И. А. Григорьев:

– Наталья Валерьевна, к этому же вопросу, по теллуридовым производным. Вы сказали, что только-только начали их изучать.

Канд. хим. наук Н. В. Кандалинцева:

– Да.

Председатель диссертационного совета д-р хим. наук И. А. Григорьев:

– А в каком направлении они могут действовать? Какие патологии? В литературе то это всё, наверное, есть?

Канд. хим. наук Н. В. Кандалинцева:

– С селеном и теллуром интерес такой, что селен и теллуросодержащие производные, правда, не такие, не те, которые в алкильных заместителях содержат эти атомы, обладают способностью выступать в роли имитаторов глутатионпероксидазы и восстанавливать пероксиды с участием глутатиона. Один из таких препаратов – эбселен – по литературным данным в Германии и Японии используется в качестве лекарственного

препарата. Мы надеялись получить что-то типа таких соединений, но обладают ли наши соединения такой активностью еще нужно померить. Во всяком случае, модель медь-индуцированного окисления липопротеинов даёт хорошую корреляцию со способностью соединений выступать в качестве защитных препаратов при развитии атеросклероза, защищать липопротеины от окислительных повреждений. Мы будем это исследовать. Я надеюсь, что уважаемый диссертационный совет услышит кандидатскую диссертацию по этим соединениям.

Председатель диссертационного совета д-р хим. наук И. А. Григорьев:

– Спасибо. Сейчас у меня еще один вопрос. Наталья Валерьевна, в докладе мелькнули дифосфонаты и только на слайде, словами – только в выводах. Какие-то разочарования в этих производных?

Канд. хим. наук Н. В. Кандалинцева:

– Нет, Игорь Алексеевич. Фосфорсодержащие соединения – это наше больное место со времен Александра Евгеньевича. Мы давно хотели этими соединениями заниматься, но у нас только отдельные получаются исследования. В моей диссертации фосфонаты присутствуют, потому что я хотела показать, вариант использования солей изотиурония в синтетической практике. Мы на эти соединения делали большую ставку, а потом выяснилось, что они достаточно токсичны, и нам было очень жалко, и мы искали, куда их применить. У нас есть еще ряд фосфорсодержащих соединений, и у меня есть аспирантка первого года обучения.

Председатель диссертационного совета д-р хим. наук И. А. Григорьев:

– Продолжение тоже следует?

Канд. хим. наук Н. В. Кандалинцева:

– Да, я обещаю.

Председатель диссертационного совета д-р хим. наук И. А. Григорьев:

– То есть мы ещё услышим. Понятно. Алексей Петрович, пожалуйста.

Д-р хим. наук А. П. Крысин:

– Меня заинтересовали селенсодержащие соединения, именно эти соединения используются для лечения глаз. Самое главное – они водорастворимые, это важно для исследования в медицине. В каком плане Вы исследовали свои водорастворимые соединения, содержащие селен? Второй вопрос: меня заинтересовало влияние функциональной группы отдаленной на антиоксидантную активность соединения. Естественно, это пространственное влияние, изучали ли Вы это методами квантовой химии? Именно это влияние очень интересно. Имеются ли доказательства, сделанные при помощи квантовой химии.

Канд. хим. наук Н. В. Кандалинцева:

– Я начну со второго вопроса, квантово-механические расчеты для синтезированных нами соединений не делали. Что касается селенсодержащих соединений – мы определили, что они нетоксичны, на слайде эти данные были представлены. В настоящее время они находятся в Черноголовке, нам обещали, что к осени данные по биологической активности будут. Мы сейчас изучаем противоопухолевую активность таких соединений. Я имею в виду селенокарбоновые кислоты и их соли, как гидрофильные антиоксиданты.

Председатель диссертационного совета д-р хим. наук И. А. Григорьев:

– Всё да? Коллеги, я вас прошу говорить громче, если не хотите подходить к микрофону, потому что трудно расслышать, разобрать, а, тем более, что потом разбирать делать стенограмму. Алексей Васильевич.

Д-р хим. наук А. В. Ткачёв:

– Я продолжаю про тяжелые халькогены – селен и теллур. Вы сказали, что производные селена обладают низкой токсичностью.

Канд. хим. наук Н. В. Кандалинцева:

– Не все.

Д-р хим. наук А. В. Ткачёв:

– Вообще острая токсичность, здесь, наверное, дело десятое, потому что существует огромное количество веществ, которые представляют опасность не в связи с острой токсичностью, а в связи с отдаленными последствиями. Что касается селена, селен - важнейший микроэлемент, его суточная потребность 50-70 микрограмм на человека. Вводя селен экзогенный, Вы можете нарушать гомеостаз селена, который выполняет важнейшую роль в организме. В этой связи вопрос. Чем Вы руководствовались, когда изучали биологическую активность селенсодержащих соединений? Я имею в виду, что экзогенный селен может влиять на гомеостаз селена и нарушать многие функции в организме, связанные с тонкой регулировкой различных процессов. Вопрос понятен?

Канд. хим. наук Н. В. Кандалинцева:

– Да, вопрос понятен. Если говорить о биологической функции селена, то это, конечно, прежде всего, активность глутатионпероксидаз, которые тоже ответственны за антиоксидантную защиту живых организмов. И нужно сказать, что Российская Федерация относится к числу регионов, в которой фактически все территории характеризуются сниженным содержанием селена в почве, и у россиян фиксируется недостаток селена в ежедневном рационе питания. С этим связано и использование широкого спектра биологических добавок с селеном. Структуры, что мы синтезируем, за исключением, наверное, селеносульфатов, которые, по всей видимости, не устойчивы и проявляют токсические свойства. Во всяком случае, они проявляли существенно большую цитотоксичность по сравнению с соответствующими тиосульфатами. Правда, это было показано в отношении клеток опухолей, и возможно, это позитивный эффект; но это было

сделано только на одной концентрации, и поэтому на противоопухолевом эффекте я сегодня настаивать не могу. Соединения типа селенида, представленного на слайде, а также селенкарбоновые кислоты – мы считаем, что селен в молекуле должен стоять достаточно крепко, и мы не думаем, что это будет влиять на концентрацию селена в биодоступной форме в биологических средах. Мы полагаем, что он должен выполнить свою антиоксидантную функцию, защитить от повреждающего действия активных кислородных метаболитов в организме и компенсировать сниженную активность глутатионпероксидаз, если таковая есть.

Д-р хим. наук А. В. Ткачёв:

– Покажите, пожалуйста, слайд, который был последний перед выводами... Да. Как показывает опыт, и опыт наших лабораторий в том числе, для любого органического соединения при приложении должных усилий и затрате достаточных средств можно найти различную биологическую активность. Собственно Вы это и показали, у Вас для разных соединений разная биологическая активность. Не могли бы Вы, комментируя это, выделить какую-нибудь биологическую активность, один-два вида для одного или двух соединений, которая является выдающейся. Я понимаю, что противоопухолевой и гепатопротекторной активностью обладает в той или иной степени огромное количество разных соединений, природных и синтетических. Можете показать, что из этого является выдающимся по каким-то своим параметрам, что позволило бы каким-то соединениям уделить большее внимание, и рассчитывать на то, что они либо сами, либо в виде каких-то аналогов могут дать начало полезным препаратам?

Канд. хим. наук Н. В. Кандалинцева:

– Согласна, на самом деле те или иные виды биологической активности они для разных соединений характерны, и в особенности то, что касается фенольных соединений. В действительности все перечисленные здесь виды активности так или иначе связаны с заболеваниями, которые сопровождаются развитием окислительного стресса. И конечно, если эти соединения проявляют антиоксидантный эффект, то они и протекторное действие должны проявлять. На самом деле я считаю, что тот факт, что мы для двух соединений показали выраженную самостоятельную противоопухолевую активность и возможность усиления действия химиотерапевтических препаратов – это очень хороший результат, поскольку до настоящего времени активно обсуждается влияние антиоксидантов на развитие опухолей. Есть данные, что антиоксиданты могут провоцировать их развитие и снижать эффективность химиотерапии. И мы думаем, что это очень хороший эффект. И конечно, то, что касается тиосульфата, про который я сегодня много говорила, его противовоспалительная активность и механизм ее реализации – очень интересный биологический эффект, он заинтересовал коллег во многих организациях, и я думаю, что это тоже очень хороший результат. Ну и справедливости ради должна сказать, что в данном случае есть, конечно, многие соединения, которые мы хотели исследовать, но не исследовали. Но те исследования, что были проведены – были проведены на взаимном интересе или при финансировании только Российским фондом

фундаментальных исследований. То, что мы не все померили, что хотели – это, конечно, наши ресурсы были ограничены, но я абсолютно этим данным верю, поскольку они были получены независимыми исследованиями в разных городах.

Председатель диссертационного совета д-р хим. наук И. А. Григорьев:

– Алексей Васильевич, всё?

Д-р хим. наук А. В. Ткачёв:

– Да-да, всё.

Председатель диссертационного совета д-р хим. наук И. А. Григорьев:

– Пожалуйста.

Д-р хим. наук А.Ю. Макаров:

– Вопрос про последнее соединение. В докладе Вы сказали, что пробовали близкие соединения по структуре исследовать, и изменения отрицательно сказывались. Вопрос такой. Исходя из этого вещества, какие есть перспективы разработки реального препарата, если что Вы в нем не меняете, все получается только хуже. Он вообще имеет перспективы применения? Если нет, то куда двигаться, чтобы на этой основе получить препарат?

Канд. хим. наук Н. В. Кандалинцева:

– На самом деле я думаю, что этот тиосульфат – первый реальный кандидат в лекарственный препарат, который у нас есть, потому что и технология его получения достаточно приемлемая, и эффекты, которые он демонстрирует, достаточно знаковые. И поскольку у нас были попытки решать вопрос о регистрации, хотя не по этим соединениям, – сейчас всегда, в том числе и по антиоксидантам, возникает вопрос в таргетном действии препаратов, и что является мишенью их действия. Для этого соединения как раз мишень действия показана, поэтому думаем, что перспективы у него есть.

Д-р хим. наук А.Ю. Макаров:

– Понятно. И менять уже нечего?

Канд. хим. наук Н. В. Кандалинцева:

– Могут быть и соединения других классов. Во всяком случае, первоначально у нас были мысли поменять структуру, но с той функционализацией, что мы проводили в рамках этой работы – получилось достаточно хорошо. В качестве индуктора ARE испытывали ещё кислоту, соответствующую соединению ТФ-7, для которого в Волгореченске проводили промышленные испытания, его использовали при выращивании осетров достаточно эффективно. Мы думали, что он тоже подойдет в качестве индуктора ARE, но такой активности у него не было.

Председатель диссертационного совета д-р хим. наук И. А. Григорьев:

– Пожалуйста.

Д-р хим. наук К. П. Волчо:

– У меня несколько вопросов. Вы во многих схемах используете щёлочь, при этом фенольная группа остается незатронутой. У неё такая низкая кислотность? Соль не даёт?

Канд. хим. наук Н. В. Кандалинцева:

– По логике вещей – да.

Д-р хим. наук К. П. Волчо:

– Слайд 26. Вторая строчка, средняя, метилат натрия и соединение 27. У Вас остается фенольная группа остаётся ОН. Это написано неправильно или была кислотная обработка?

Канд. хим. наук Н. В. Кандалинцева:

– Мы же продукты выделяли. Понятно, что потом нейтрализовали. Эти продукты, что на слайде – они все выделены и охарактеризованы в виде фенола.

Д-р хим. наук К. П. Волчо:

– То есть переводили в фенол?

Канд. хим. наук Н. В. Кандалинцева:

– Ну да, естественно.

Д-р хим. наук К. П. Волчо:

– Не так естественно.

Канд. хим. наук Н. В. Кандалинцева:

– Мы всегда так делаем.

Д-р хим. наук К. П. Волчо:

– Я ж об этом не знаю. Второй вопрос касается антиоксидантной активности. Вы на первом слайде привели много фенольных антиоксидантов, их же использовали в качестве препаратов сравнения. Но известно, что в организме основными гидрофильными антиоксидантами являются другие соединения: аскорбиновая кислота, глутатион. Сравнивали ли с ними по антиоксидантной активности? И вообще есть ли необходимость в таких гидрофильных антиоксидантах, почему не хватает той же аскорбиновой кислоты?

Канд. хим. наук Н. В. Кандалинцева:

– С аскорбиновой кислотой мы не сравнивали. При исследовании антиоксидантной активности фенольных соединений есть общепринятые стандарты, и принято сравнивать природные соединения с витамином Е, синтетические – с ионолом. Если это водорастворимые соединения, то с тролоксом и, соответственно, с фенозаном калия. Если говорить о биологических эффектах, то из серасодержащих соединений (слайд был представлен в презентации) мы сравнивали гепатопротекторные эффекты с глутоксимом. Это серасодержащий низкомолекулярный пептид, который в качестве гепатопротектора

используется. В данном случае фенольные соединения были более эффективны. Что касается аскорбиновой кислоты – понятно, что это хороший антиоксидант, но он специфическим образом работает. При лечении свободнорадикальных патологий высокие дозы витамина С обычно не используют, его же не вводят в инъекционных формах при лечении инсультов и инфарктов. Мексидол больше.

Д-р хим. наук К. П. Волчо:

– В больших дозах нет, потому что он гидрофильный, и он не попадает в больших дозах туда, где радикалы. Он же должен попадать...

Канд. хим. наук Н. В. Кандалинцева:

– Вообще, да. Но он же в комбинации с витамином Е работает, восстанавливает его окисленную форму.

Д-р хим. наук К. П. Волчо:

– Безусловно. На самом деле он может быть эталоном сравнения для гидрофильных антиоксидантов. Ну ладно, спасибо. Это понятно. И слайд 59. Если Вы посмотрите, то эта корреляция – она обусловлена тем, что ТС-13 просто очень далеко, на самом деле она весьма сомнительная, поскольку разброс той части, что находится ниже, очень большой. Я бы рекомендовал говорить Вам, что это один из возможных путей, один из возможных механизмов, поскольку утверждать вот на основании этого графика, что это основной механизм невозможно.

Канд. хим. наук Н. В. Кандалинцева:

– По всей видимости, один из. Конечно.

Д-р хим. наук К. П. Волчо:

– Один из. И в выводах как можно мягче.

Канд. хим. наук Н. В. Кандалинцева:

– Спасибо.

Председатель диссертационного совета д-р хим. наук И. А. Григорьев:

– За Алексеем Петровичем кто? В маске не понятно.

Канд. хим. наук Д. Г. Мажукин:

– Несколько слов в защиту халькогенидов. Недавно в журнале Nature появилась статья об очень перспективном исследовании эбселена, о котором Вы упоминали, как ингибиторе РНКазы COVID-19. В связи с этим вопрос. Не было ли у Вас желания исследовать, тестировать Ваши сера- и селенсодержащие соединения на ту же активность?

Канд. хим. наук Н. В. Кандалинцева:

– Спасибо за вопрос. В институте клинической иммунологии на клеточных культурах для ди-*трет*-бутилзамещённого тиосульфата ТС-17 было показано, что он положительным образом влияет на системы, поражённые вирусом гепатита С. И есть публикация, в которой указано, что данная активность у этого препарата может быть. Но более подробно мы противовирусную активность не изучали.

Председатель диссертационного совета д-р хим. наук И. А. Григорьев:

– Пожалуйста.

Д-р биол. наук И. В. Сорокина:

– Наталья Валерьевна, скажите, пожалуйста, Ваши соединения конкурентноспособны ли по ценам на конечный продукт? Если сравнивать ситуацию на рынке, что можно сказать о затратах, о стоимости, если речь идёт о фармпродукции?

Канд. хим. наук Н. В. Кандалинцева:

– Спасибо за вопрос. Мы, конечно, стоимость производства не просчитывали, и я не могу сказать, сколько это будет стоить, и цена определяется не только стоимостью производства, но и спросом и предложением. Мы считаем, что исходя из той технологии, которая у нас сегодня есть, мы производить эти соединения можем. У нас есть опыт наработки достаточных количеств препарата ТФ-7, для испытаний в Волгореченске мы его по полкилограмма продавали, и это вполне рентабельный процесс с точки зрения себестоимости производства. Я недавно общалась с коллегами из эмануэлевского института... когда я говорила про фенольные антиоксиданты, разрешённые к использованию в медицине, там среди прочих есть пробукол и ионол, который дибунол называется. Дибунол выпускали в виде линимента, он предназначен для использования в лечении рака мочевого пузыря, его как противоожоговый препарат также использовали. И про пробукол я точно знаю. Его производство было прекращено, по официальной версии, поскольку появились более эффективные препараты, которые называются статинами и которые в отличие от пробукола нужно пить пожизненно, и это более прибыльно. А про дибунол мне сказали, что последнее предприятие, которое его выпускало, отказалось от производства, поскольку линимент очень дешево стоит. Здесь момент такой – сильно дешево плохо и сильно дорого плохо. Мы считаем, что средние цены должны быть для этих соединений. Это не очень сложная технология, на самом деле, и довольно доступные исходные реагенты. Правда, синтезы многостадийные, конечно.

Председатель диссертационного совета д-р хим. наук И. А. Григорьев:

– Алексей Петрович, пожалуйста.

Д-р хим. наук А. П. Крысин:

– Я тоже хочу обратить Ваше внимание на противовирусное действие, например, того же ионола, который содержит *трет*-бутильные группы и с особыми редокс-свойствами. У Вас тоже много таких фенолов есть. А противовирусная активность соединений сейчас является чрезвычайно актуальной, особенно в связи с

водорастворимыми соединениями, которыми Вы обладаете. И они исследованы во многих институтах. Я хочу обратить Ваше внимание на этот серьёзный аспект, особенно в связи с коронавирусом. Это весьма актуальные для России соединения. У Вас вещества, обладающие потенциально противовирусной активностью есть, и на это я прошу Вас обратить серьезное внимание.

Председатель диссертационного совета д-р хим. наук И. А. Григорьев:

– Вопрос?

Д-р хим. наук А. П. Крысин:

– Это замечание.

Канд. хим. наук Н. В. Кандалинцева:

– Спасибо.

Председатель диссертационного совета д-р хим. наук И. А. Григорьев:

– Пожалуйста.

Д-р хим. наук Е. В. Малыхин:

– Я хотел вернуться к органической химии. Покажите вывод 3. У меня такое ощущение, что он немножко отличается от того, что в автореферате.

Канд. хим. наук Н. В. Кандалинцева:

– Не должно быть... отличается?

Д-р хим. наук Е. В. Малыхин:

– Отличается. Вот одна строчка: «найденны условия селективного моно-де-трет-бутилирования». И поэтому у меня вопрос.

Канд. хим. наук Н. В. Кандалинцева:

– Извините.

Д-р хим. наук Е. В. Малыхин:

– А что извиняться то?

Канд. хим. наук Н. В. Кандалинцева:

– Я не сличила, была уверена...

Д-р хим. наук Е. В. Малыхин:

– Все равно, что на слайде. Вопрос касается химии. Если бы Вы могли мне сейчас назвать условия селективного моно-де-трет-бутилирования, я бы был удовлетворен.

Канд. хим. наук Н. В. Кандалинцева:

– Я скажу. Было два эксперимента. Один эксперимент был связан с проведением процесса с тиомочевинной и хлороводородной кислотой. Это был очень длительный

синтез, кипятили с насадкой Дина-Старка и постоянно добавляли соляную кислоту. Соляная кислота товарная идет с концентрацией 36 %, азеотроп имеет меньшее содержание хлороводорода почти вдвое. Там, где нам удалось получить дважды дезалкилированный продукт, искусственно постоянно увеличивали концентрацию хлороводорода, и хлороводородной кислоты мы использовали по итогу 60-кратный избыток. В данном случае мы единожды прибавляли соляную кислоту и потом просто кипятили, и очевидно, что концентрация ее снизилась до азеотропной смеси и именно в этих условиях мы синтез проводили – температура порядка 110 °С и около 20 % концентрация хлороводорода. И получился с хорошим выходом именно монодезалкилированный продукт.

Д-р хим. наук Е. В. Малыхин:

– Селективно?

Канд. хим. наук Н. В. Кандалинцева:

– Наверное, не совсем, с учетом того, что какая то часть и динезамещённого получается... Но для нас это очень хороший результат, потому что ранее удавалось получить только практически эквимоллярные смеси моно- и дважды дезалкилированных продуктов. И отсюда выделять монодезалкилированный.

Председатель диссертационного совета д-р хим. наук И. А. Григорьев:

– Евгений Васильевич?

Д-р хим. наук Е. В. Малыхин:

– Спасибо.

Председатель диссертационного совета д-р хим. наук И. А. Григорьев:

– Пожалуйста

Д-р хим. наук Е. В. Третьяков:

– На 45-м слайде Вы показали результаты изучения антиокислительного действия Ваших соединений. Фенолзамещенные карбоновые кислоты – отличаются они только длиной алкильного мостика, при этом сама активность достаточно ярко различна. В чём химизм этого различия? Как реализуется химически антиокислительное действие? И почему длина алкильных мостиков так сильно на нее влияет? Это первый вопрос.

Канд. хим. наук Н. В. Кандалинцева:

– С Вашего позволения я другой слайд покажу. Что касается бензильных соединений, то их способность участвовать в каталитическом разложении гидропероксидов была показана ранее как для симметричных, так и несимметричных соединений. В данном случае приводится последовательность превращений, которая для стабилизатора ТБ-3 была показана. Считается, что в связи с низкой стабильностью связи между атомом серы и бензильным атомом углерода в процессе окисления серасодержащих фрагментов происходит деструкция этой связи, образуются сульфоновые кислоты и,

собственно говоря, они и выступают в качестве катализаторов разложения пероксидов. Мы ожидали, что такие эффекты должны быть, но было обнаружено, что данным свойством не обладают производные пропановой кислоты. И получилось, что для карбоновых кислот важно, чтобы не только сера была бензильная, но еще и чтобы карбоксильная группа отстояла всего на одно метиленовое звено. Мы пока продуктов не выделили, я не могу сказать, почему это так. Но есть такие планы.

Д-р хим. наук Е. В. Третьяков:

– Второй вопрос. Анализируя свои данные, Вы настаиваете на внутримолекулярном синергизме. Есть ли какие либо факты, которые позволяют отделить внутримолекулярный синергизм, на котором Вы настаиваете, от межмолекулярного?

Канд. хим. наук Н. В. Кандалинцева:

– Когда мы говорим о внутримолекулярном синергизме, традиционно считается, что он присутствует, если соединения превосходят по эффективности соответствующие синергетические композиции, в которых межмолекулярный синергизм есть. Поскольку антиоксидантная активность соединений оказывается выше, чем бинарных композиций, принято связывать это с внутримолекулярным синергизмом.

Д-р хим. наук Е. В. Третьяков:

– Хорошо. Спасибо.

Председатель диссертационного совета д-р хим. наук И. А. Григорьев:

– Ещё кто-то поднимал руку... Пожалуйста

Заместитель председателя диссертационного совета д-р хим. наук А. Я. Тихонов:

– Наталья Валерьевна, на том слайде, двадцать какой-то, где получали тиосульфаты, Вы перешли на спиртовые растворы. Понятно, что бромпроизводные более реакционноспособны, а при использовании хлорпроизводного у Вас выход не более 15 %. Так в чём причина? Пошли побочные процессы или не до конца реагировал в этот интервал? Как Вы оцениваете?

Канд. хим. наук Н. В. Кандалинцева:

– Мы, конечно, пять суток не кипятили. Побочных процессов, по всей видимости, не было, потому что непрореагировавший хлорид мы выделили. Я думаю, что это просто связано с более низкой реакционной способностью. Я не сказала, но из иодида тоже хорошо получалось. Мы иодиды редко используем, потому что они для нас малодоступны. А хлориды доступны, и мы хотели бы всё из них получать, но здесь только с бромпроизводными вышло.

Председатель диссертационного совета д-р хим. наук И. А. Григорьев:

– Алексей Васильевич, пожалуйста.

Д-р хим. наук А. В. Ткачев:

– Верните, пожалуйста, картинку с разложением пероксидов, ту, что Евгений Викторович спрашивал.

Канд. хим. наук Н. В. Кандалинцева:

– Вы имеете в виду, которая литературная была, или кинетические кривые?

Д-р хим. наук А. В. Ткачев:

– Ваша. Кинетические кривые... Я отсюда не вижу, поясните, пожалуйста, чем соединения последние два отличаются?

Канд. хим. наук Н. В. Кандалинцева:

– На этом слайде они ничем не отличаются... На самом деле одно из них диметилзамещенное, а другое – ди-*трет*-бутилзамещенное.

Д-р хим. наук А. В. Ткачев:

– А который из них диметильный? Который быстрее или медленнее окисляется?

Канд. хим. наук Н. В. Кандалинцева:

– Я не помню.

Д-р хим. наук А. В. Ткачев:

– То есть это опечатка?

Канд. хим. наук Н. В. Кандалинцева:

– Да, конечно.

Председатель диссертационного совета д-р хим. наук И. А. Григорьев:

– Вопросы еще есть?

Д-р хим. наук А. П. Крысин:

– Есть. Вы говорили о том, что предложили хороший метод *де-трет*-бутирования. Я считаю, что наиболее дешевый и простой метод – это термический. Мы получили им очень много соединений, содержащих одну *трет*-бутильную группу. Меня, конечно, смущает высказывание Ваше, что какие-то особые методы были разработаны. Я считаю, что наиболее простой метод термический.

Канд. хим. наук Н. В. Кандалинцева:

– Когда мы проводили термическое *де-трет*-бутирование, с высоким выходом Александру Евгеньевичу удавалось получать при пропуске хлороводорода, естественно, только дважды дезалкилированный хлорид. Когда процесс останавливали с содержанием моно-дезалкилированного соединения, было много гомологов, в том числе и дважды дезалкилированный, всегда эти смеси было трудно разделять.

Д-р хим. наук А. П. Крысин:

– Вы должны знать работы института органической химии.

Канд. хим. наук Н. В. Кандалинцева:

– Это понятно.

Председатель диссертационного совета д-р хим. наук И. А. Григорьев:

– Коллеги, мне кажется, что мы уже достаточно хорошо обсудили, подробно и довольно долго. Теперь заключение организации, где выполнялась работа.

Ученый секретарь диссертационного совета д-р хим. наук О. А. Лузина:

– По регламенту зачитывается заключение организации, в которой выполнялась диссертация, затем отзыв ведущей организации, а так же отзывы на автореферат поступившие.

Диссертация выполнялась в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Новосибирский государственный педагогический университет». В период подготовки диссертации соискатель Кандалинцева Наталья Валерьевна работала университете в должности директора института естественных и социально-экономических наук, профессора, исполняющего обязанности заведующего кафедрой химии.

Наталья Валерьевна в 1992 году окончила Новосибирский государственный педагогический институт по специальности «Биология-химия», в 2002 году защитила диссертацию на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия, в 2005 году ей было присвоено ученое звание доцента по кафедре химии.

В заключении организации отмечается актуальность работы, ее новизна; отмечается, что диссертационная работа связана с планами научно-исследовательских работ и выполнялась в рамках комплексной университетской темы «Синтез и исследование полифункциональных фенольных антиоксидантов» и направления научных исследований «Полифункциональные фенольные антиоксиданты и биологически активные вещества».

Хотелось бы зачитать раздел «Личный вклад соискателя».

Направление диссертационного исследования было определено соискателем совместно с научным консультантом. На начальных этапах научного поиска совместно проводились работы по синтезу ряда S-замещенных фенолов и полупродуктов их синтеза, что нашло отражение в совместных публикациях, часть из которых была использована как в представленной диссертации, так и в ранее защищенной докторской диссертационной работе А. Е. Просенко «Полифункциональные серо-, азот-, фосфорсодержащие антиоксиданты на основе алкилированных фенолов: синтез, свойства, перспективы применения». Указанные диссертации отличаются целью и задачами исследования, полученными результатами и итоговыми выводами, их пересечение носит единичный, несистемный характер и связано с использованием отдельных соединений в различных синтетических стратегиях и целях.

Результаты, представленные в данной работе, получены соискателем лично или при его непосредственном участии. Автор внес основной вклад в формирование общего

направления исследования, постановку конкретных задач, планирование и проведение химических экспериментов, их описание, интерпретацию и публикацию полученных результатов. В исследованиях биологической направленности автор принимал участие в постановке задач исследования, обсуждении дизайна экспериментов и полученных экспериментальных данных, публикации результатов.

В заключении также отмечается, что достоверность полученных результатов не вызывает сомнений.

Диссертация соответствует формуле специальности.

Отмечаются, новизна исследований, практическая значимость данной работы.

По результатам диссертационного исследования опубликовано 132 работы, в том числе 32 статьи в рецензируемых научных изданиях, входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования, и иных научных изданиях, рекомендованных ВАК, 2 монографии, 2 патента, статьи в иных изданиях, тезисы докладов в сборниках конференций.

В заключении отмечается, что диссертация Натальи Валерьевны отвечает всем требованиям ВАК, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия, и рекомендуется к защите по данной специальности.

Заключение принято на открытом заседании кафедры химии Новосибирского государственного педагогического университета. Присутствовало на заседании 32 чел., в том числе 9 кандидатов наук и 6 докторов наук, 1 член-корреспондент РАН. Результаты голосования: «за» – единогласно. Подписано председателем заседания проректором по научной работе ФГБОУ ВО «НГПУ» доктором философских наук, профессором Б. О. Майером и секретарём заседания.

Заключение утверждено ректором федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный педагогический университет» доктором биологических наук, профессором А. Д. Герасёвым 20 февраля 2020 года.

Отзыв ведущей организации. Ведущей организацией является Федеральный исследовательский центр химической физики им. Н. Н. Семенова Российской академии наук. В отзыве ведущей организации также подчеркивается актуальность темы диссертации, присутствуют все разделы, которые являются обязательными для составления такого отзыва, в том числе отражена структура диссертации, отмечены основные результаты, новизна, теоретическая значимость. Отмечается, что в диссертации Кандалинцевой Натальи Валерьевны решена научная проблема разработки нового класса высокоэффективных биоантиоксидантов для защиты от окислительного стресса и терапии сопряженных с ним патологических процессов на основе направленного синтеза гидрофильных халькогенсодержащих производных алкилированных фенолов.

В отзыве содержатся рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации, отмечается, что основные положения и выводы диссертации выглядят обоснованными, поскольку базируются на корректном анализе литературных данных, на использовании современных методов синтеза и современного оборудования для анализа и

исследования свойств синтезированных органических соединений. Надежность полученных результатов обеспечивалась тщательностью и повторностью проведения экспериментов, согласованием расчетных и экспериментальных данных. Так же отмечается количество публикаций и замечания по работе.

По диссертации следует сделать следующие замечания, вопросы и пожелания:

1. Наряду с целевыми гидрофильными соединениями в работе представлен синтез ряда липофильных производных пирокатехина и пирогаллола, в частности бутил-(3-(3,5-диметокси-4-гидроксифенил)пропил)сульфида, бутил-(3-(3,4,5-тригидроксифенил)пропил)сульфида, бутил-(3-(3-этокси-4-гидроксифенил)пропил)селенида, бутил-(3-(3,4-дигидроксифенил)пропил)селенида, которые, как справедливо отмечает автор на странице 10, представляют интерес в качестве потенциальных биологически активных веществ, однако никаких данных об антиоксидантных/биоантиоксидантных свойствах этих соединений в диссертации не приводится.

2. Синтезированные соединения были изучены в различных модельных системах, позволяющих оценить их антирадикальные, противопероксидные и брутто-ингибирующие свойства. Из текста диссертации не совсем ясно, насколько результаты этих исследований помогли спрогнозировать и/или объяснить выявленную активность этих соединений *invitro* и *invivo*.

3. В работе выявлено наличие кардинальных различий в стехиометрии взаимодействия сера- и селенсодержащих производных 3-(4-гидроксиарил)пропильного ряда с гидропероксидом кумола (таблица 4-2 и рисунки 4-4 и 4-5). Очевидно, что необходимо проведение дополнительных исследований для их объяснения. Данное пожелание в равной степени относится и к изучению распределения бутил-(3-(4-гидроксиарил)пропил)сульфидов и их гидрофильных аналогов в микрогетерогенных водно-липидных системах, что позволит однозначно трактовать причины снижения величины константы k_7 для данных соединений в названных средах (соответствующие данные представлены в таблицах 5-10 и 5-11).

4. Приложение 6 представляет собой акт внедрения результатов НИР в рыболовном комплексе ОАО «Волгореченскрыбхоз», в нем упоминается два антиоксиданта – ТФ-7 и ТФ-15. На странице 283 диссертации указано, что ТФ-7 – это 3-(4-гидрокси-3,5-диметилбензилтио)пропионат калия, хотелось бы так же знать, что представляет собой антиоксидант ТФ-15.

Эти замечания не являются принципиальными, они не подвергают сомнению и не снижают научную значимость диссертации.

Отмечается, что диссертация соответствует требованиям ВАК, п. 9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», а её автор Кандалинцева Наталья Валерьевна несомненно заслуживает присуждения искомой ученой степени доктора химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

Диссертационная работа обсуждена и одобрена на семинаре лаборатории жидкофазного окисления ФИЦХФ РАН, протокол от 16 июня 2020 года. Составитель доктор химических наук, профессор Касаикина Ольга Тарасовна. Заключение утверждено директором этого института доктором химических наук, профессором В. А. Надточенко.

На автореферат диссертации поступило шесть отзывов.

Отзыв первый от научного руководителя Научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека, академика РАН, доктора медицинских наук, профессора, заслуженного деятеля науки Российской Федерации Колесниковой Любови Ильиничны. Отзыв положительный, без замечаний.

Отзыв от ведущего научного сотрудника лаборатории прикладной электродинамики и фотоники композиционных материалов и наноструктур Института биохимической физики им. Н. М. Эмануэля Российской академии наук, доктора химических наук Мисина Вячеслава Михайловича. Отзыв положительный. В качестве замечания: по тексту автореферата имеется следующее замечание: в разделе 5 в ряде случаев (в частности на странице 36) автор обсуждает зависимости «структура – свойство» без приведения исходных экспериментальных данных.

Отзыв на автореферат, подписанный научным сотрудником лаборатории химии антиоксидантов Института биохимической физики им. Н. М. Эмануэля Российской академии наук кандидатом химических наук Волковым Владимиром Анатольевичем, а также ведущим научным сотрудником этого же института, доктором биологических наук Дудник Людмилой Борисовной. Отзыв положительный, в качестве замечаний возник следующий вопрос: как можно объяснить с точки зрения механизма реакции, что для ряда серо- и селенсодержащих антиоксидантов стехиометрический коэффициент в реакции разложения гидропероксида кумола равен 10 и более (таблица 1), в то время как для многих гомологичных серасодержащих антиоксидантов эта величина равна 1 или 2?

Отзыв, подписанный профессором кафедры физики, химии и инженерной графики федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный университет водного транспорта» доктором химических наук профессором Зайцевым Валерием Павловичем. Отзыв положительный. По тексту реферата имеется одно замечание: на странице 10, в тексте раздела «Основные положения, выносимые на защиту» допущена ошибка «... производные алкилированных фенолов, включающие с свою структуру ...».

Отзыв, подписанный доктором химических наук, профессором, заведующим лабораторией химической физики Уфимского института химии Уфимского исследовательского центра РАН, заместителем директора УФИХ Хурсаном Сергеем Леонидовичем. Отзыв положительный. По работе имеются следующие замечания:

Ряд погрешностей оформления: путаница с нумерацией разделов (3.4 – 4.5 – 4.6 – 4), неудачные выражения и терминология: «характер и результаты взаимодействия», «де-трет-бутилирование», – может быть лучше ипсо-замещение?

Замечание 2. Для ряда соединений обнаружен автокаталитический характер разложения ROOH (раздел 4.6). Объяснения этому эффекту в автореферате нет, и даже в диссертации автор ограничился фразами общего характера. Какова природа катализатора? Сульфокислота? Представляется, что несложный анализ состава продуктов разложения ROOH мог дать необходимую информацию для обоснованных выводов.

Замечание 3. В количественных исследованиях (глава 5, в автореферате – 4) указание погрешности измерения – это не повинность, а правило хорошего тона и

показатель достоверности полученных результатов. В автореферате погрешности не приведены вовсе, в диссертации – только в некоторых случаях.

Замечание 4. Автор позиционирует свои соединения как водорастворимые антиоксиданты для применения в живых системах. В таких системах ряд активных форм кислорода (в первую очередь, супероксид) реагируют с переносом электрона. В этом отношении антиоксидантная активность не анализируется ни известными экспериментальными приемами, ни теоретически – по величине окислительно-восстановительного потенциала или сродства к электрону.

И отзыв номер шесть, подписанный Ивановской Еленой Алексеевной, заведующей кафедрой фармацевтической химии Новосибирского государственного медицинского университета, доктором фармацевтических наук по специальности фармацевтическая химия и фармакогнозия. Отзыв положительный, без замечаний.

Председатель диссертационного совета д-р хим. наук И. А. Григорьев:

– Наталья Валерьевна, пожалуйста.

Канд. хим. наук Н. В. Кандалинцева:

– Что касается замечаний ведущей организации. Я согласна, что в нашей работе синтезированы интересные соединения, которые нуждаются в дополнительных исследованиях. Мы надеемся, что эти исследования в полном или частичном объеме мы сможем сделать. Распределение своих соединений в бинарных системах «метилолеат – вода» мы в действительности рассматривали, но в микрогетерогенных системах происходит несколько иначе. Совершенно очевидно, что соединения, если их добавлять в готовый мицеллярный раствор, с трудом в мицеллы входят, только частично, и это, конечно, было бы интересно изучить. Что касается второго замечания, а именно соответствия результатов исследования в модельных системах антиоксидантной активности синтезированных соединений и их соотношения с данными, полученными *in vitro* и *in vivo*, – в докладе сегодня прозвучало, что именно сравнение таких результатов нам позволило усомниться, в том, что противовоспалительные эффекты наших соединений реализуются через прямое антиоксидантное действие, и подвигло нас на поиски иных механизмов их влияния. И относительно Волгореченска. Мы отдавали два антиоксиданта: ТФ-7, о котором я сегодня говорила, это гидрофильное соединение, и липофильный антиоксидант – гидрохинон, модифицированный додецилтиометильным заместителем. Его тоже использовали, но технологически такое использование является достаточно сложным, поскольку не растворяется в воде. Препараты использовали для обработки икры, и это приводило к увеличению выживаемости и ускоренному росту малька из этой икры.

Что касается замечаний по автореферату. С Вячеславом Михайловичем Мисиным я согласна, в автореферате есть указания на то, что такие то соединения обладали таким-то эффектом и превосходят такие-то, но первичных экспериментальных данных нет, потому что у меня не хватило таланта включить в автореферат всё, что было в диссертации.

Относительно замечания Владимира Анатольевича Волкова и Людмилы Борисовны Дудник. Мы полагаем, что различия в реакционной способности пропилтиоалкановых и пропилселеноалкановых кислот связаны с различным механизмом окисления этих соединений. Известно, что сульфидная группа последовательно окисляется до сульфоксида и сульфона, а для селенсодержащих соединений характерна деструкция связи углерод и селен-кислород, очевидно, там тоже образуются продукты кислотного характера, и мы надеемся, что их выделим.

Относительно замечания Валерия Павловича Зайцева. Я согласна, что в автореферате не обошлось без опечаток, то же самое и Сергей Леонидович заметил. Относительно терминологии – мы пользовались терминологией, которая устоялось в нашем коллективе. Первый раз замечание по этому поводу, может быть «ипсо-замещение» и лучше, но мы термин «*де-трет*-бутилирование» обычно используем. Что касается автокаталитического распада гидропероксидов, я сегодня уже говорила, что есть литературные данные, касающиеся липофильных бензильных сульфидов, которые свидетельствуют о том, что автокаталитическим характером обладают кислотные продукты, которые образуются в процессе окисления этих соединений. В общей части диссертации этого нет, но указания на это есть в литературном обзоре. Относительно погрешности измерения. В действительности для всех кинетических измерений была определена средняя квадратичная ошибка, однако практически во всех таблицах приводятся разные данные, когда все было написано, я поняла, что просто не читаемо, поэтому из таблиц ошибку убрали и сделали, как публиковали в журналах – просто указали, что средняя квадратичная ошибка не превышала 20 %. На самом деле она только в трех случаях составляла 18 %, в большинстве измерений составляла 10-12 %, но в автореферате указание на величину ошибки не сделано. Погрешность, в общем, была, конечно, измерена. Что касается определения окислительно-восстановительного потенциала синтезированных соединений. Я абсолютно согласна, что это важная характеристика, но она не является, с нашей точки зрения, исключительной, без которой никак не охарактеризуешь соединения. Ранее в работах Александра Евгеньевича было показано, что между константами скорости взаимодействия с пероксидными радикалами и окислительно-восстановительным потенциалом фенолов, как содержащих, так и не содержащих серасодержащие группы, наблюдается достаточно приемлемая корреляция, поэтому судить об окислительно-восстановительном потенциале по нашим данным можно, поскольку константы мы померили в разных системах. В принципе согласна, что эта работа не будет лишней.

Председатель диссертационного совета д-р хим. наук И. А. Григорьев:

– Спасибо. Я думаю, что ответы убедили всех. Принимаются. Переходим к официальным оппонентам. Первым оппонентом выступает Харитонов Юрий Викторович.

Официальный оппонент д-р хим. наук Ю. В. Харитонов:

– Здравствуйте. Работа получилась большой, объемной. Когда её печатный вариант увидел и выслушал ответы на вопросы, что с этим делать, захотел держаться подальше.

Зря старался, так как благодаря последовательности, логичности, ясности, можно даже сказать, открытости, работа одолелась сравнительно легко и просто. Это в полной мере касалось литературного обзора, который можно рассматривать как строительный лес, возведенный вокруг строящегося здания, а местами баннеры как введения, по которым, не видя самого здания, можно в полной мере представить, как оно будет выглядеть. Так и в данном случае, подойдя к главе обсуждения результатов в полной мере представляешь, о чём пойдет речь. Содержание можно разделить на практически две эквивалентные части, первая из них – это синтетическая. Здесь я отмечу один момент: если судить о ней по описанию методик, приведённых в экспериментальной части, то всё выглядит довольно просто. Взяли, смешали, погрели, получили продукт в виде осадка. На самом деле за этой простотой стояла большая экспериментальная работа, как по оптимизации условий проведения целевых превращений, направленной на увеличение выхода целевого соединения, так и самого выделения, которое зачастую являлось нетривиальной задачей ввиду амфифильных или гидрофильных свойств.

Вторая часть работы – изучение антирадикальных и общеантиокислительных свойств. Здесь можно было реально заблудиться, так как представленные данные касались большого числа целевых соединений, помноженных на количество использованных моделей. Здесь опять же структурирование материала, безукоризненная логичность позволили не запутаться в многочисленных структурных закономерностях влияния структуры на исследуемые свойства, которые зачастую имели разнонаправленный характер в зависимости от модели. Не скрою, эта часть работы после знакомства с результатами фармакологических и биологических испытаний стала вызывать сомнения в её необходимости, так как найденные в ней закономерности, за исключением единичных случаев в узких пределах, не имели какой-либо корреляции с их биологическим действием. Особенно этот вопрос прозвучал, когда для соединения, которое по количеству найденных биологических эффектов можно было отнести к разряду панацеи, было показано, что его действие опосредованное, не столько через взаимодействие с радикалами, сколько через активацию определенных сигнальных путей в клетке. Ответ на этот вопрос, помимо очевидного (как это можно было установить, если не исследовать?) имелось и в главе обсуждения исследования общеантиокислительных свойств, когда было показано, что по мере усложнения системы, увеличивается и количество факторов, влияющих на эффективность взаимодействия исследуемых соединений с радикалами. В результате чего, найденные линейные закономерности по мере усложнения системы становились всё короче и короче, и с большим количеством переломных точек, когда одно направление тенденции менялось на другое.

Трудно представить, что в тесте объёмом в 400 страниц не нашлось, к чему придраться, но половина из них – это вопросы, которые возникли в результате некоторого недопонимания. Ответ на первый вопрос в какой-то степени уже прозвучал, он касался соли изотиурония, которая согласно представленным данным при нагревании в концентрированной соляной кислоте преимущественно давала продукт моно-де-трет-бутилирования, при этом содержание *орто*-незамещённого фенола не превышало 5 %. Было показано, что при увеличении времени реакции с 1.5 часов до 5 часов не приводит к

его накоплению, а в то же время ранее было показано, что последний образуется с выходом 49 % при проведении реакции соответствующего арилпропанола с тиомочевинной в концентрированной соляной кислоте в течение 13 часов. То есть можно предположить, что при проведении реакции первой в условиях второй, также можно было ждать большого количества продукта *де-трет*-бутилирования. В связи с этим, выводы, сделанные в заключении о различных результатах выдерживания соли изотиурония в концентрированных соляной и бромистоводородной кислоте выглядят не столь однозначно.

Второй вопрос касается использования в моделях автоокисления и медь-индуцированного окисления в водно-эмульсионной среде в качестве окисляемого субстрата этилового эфира олеиновой кислоты, а в других моделях метилолеата. В связи с этим возникает некоторое недопонимание: это в качестве окисляемого субстрата можно рассматривать как одно и то же соединение, или есть какие-нибудь нюансы в чистоте или наличии каких-нибудь примесей.

Третий вопрос относится к модели Cu-индуцированного окисления в водно-эмульсионной среде, где скорость взаимодействия пероксидов с ионами меди превышала скорость взаимодействия их с исследуемыми соединениями. Это было обусловлено, как сам автор отмечает в диссертации, тем, что концентрация ионов меди, больше концентрации исследуемых соединений в 10 раз. Не совсем ясно, почему в этом случае для выявления целевого свойства, противопероксидного, для некоторых серасодержащих фенолов не было использовано ионов меди в менее большом избытке.

Четвертое замечание относится к номерам соединений **305** и **306**, они присвоены соединениям различного строения. Видимо, это обусловило то, что в последней главе, в синтетической части для этих соединений отсутствует описание спектральных характеристик в спектральной части.

Пятое замечание относится к рисунку 5.9. Если пользоваться им для определения периода индукции, то для двух полученных соединений полученные значения будут отличаться от тех, что приведены в таблице.

Шестое относится к опечаткам, но их довольно мало, несмотря на большой объем работы и на то, что, как я понимаю, она была написана в довольно сжатые сроки на фоне выполнения многочисленных административных обязанностей.

Перехожу к самой главной части отзыва. Считаю, что диссертационная работа Кандалинцевой Натальи Валерьевны является завершенной научно-исследовательской работой, выполнена на актуальную тему. Она (диссертационная работа) является высококвалификационным научным фундаментальным исследованием, которое по количеству и качеству проведенных экспериментов, по научной и практической значимости соответствует предъявляемым критериям, и Кандалинцева Наталья Валерьевна заслуживает присуждения учёной степени доктора химических наук по специальности «Органическая химия». У меня всё.

Председатель диссертационного совета д-р хим. наук И. А. Григорьев:

– Спасибо. Наталья Валерьевна, пожалуйста.

Канд. хим. наук Н. В. Кандалинцева:

– Спасибо большое. Юрий Викторович, а надо про первый вопрос?

Официальный оппонент д-р хим. наук Ю. В. Харитонов:

– Думаю, что нет.

Канд. хим. наук Н. В. Кандалинцева:

– Тогда начинаю со второго, про использование этилолеата, затем метилолеата. Исторически первая модель окисления, которую мы поставили для того, чтобы исследовать свои соединения – это была модель медь-индуцированного окисления этилолеата в водно-эмульсионной среде. Она была предложена В. Н. Ушкаловой с соавторами. И мы по-честному воспроизводили её «от и до», этилолеат мы тогда не купили, мы этерифицировали олеиновую кислоту, и с этим продуктом работали. Потом в нашей лаборатории исследований антиоксидантной активности стало проводиться очень много, мы поняли, что самим готовить субстрат не реально и стали покупать метилолеат Acros Organics. Принципиальной разницы между получаемыми результатами нет, конечно.

Что касается медь-индуцированного окисления. Это та же модель В. Н. Ушкаловой, про которую я говорю, она, конечно, вызывает вопросы, но достаточно хороша в том смысле, что когда мы проводим автоокисление – это обычно очень длительный эксперимент. Когда окисление проводится в иницированном режиме, чтобы померить константы скорости, это превращается в реальную задачу для рабочего дня, но в таких системах полифункциональную активность померить не удастся, потому что образование и распад пероксидов на кинетику окисления никак не влияют. А медь-индуцированное окисление, эта модель В. Н. Ушкаловой, в оптимальном промежутке находится: и время проведения эксперимента приличное и полифункциональную активность померить удастся, но не для всех серасодержащих соединений, а только для тех, которые очень активно взаимодействуют с пероксидами. Снижение концентрации меди, с одной стороны, даёт, конечно, преимущество серасодержащим соединениям, с другой стороны, начинает растягиваться окислительный процесс, а с учётом того, что там не очень устойчивая эмульсия, проводить его в течение нескольких дней нет никакой возможности. Альтернативно сделали эксперименты, связанные с тем, что в этой системе вообще без меди пытались изучить влияние соединений на процессы окисления, в работе эти исследования есть. Полностью кинетическую кривую снять не удалось, но на начальных участках очень хорошо видно, что серасодержащие соединения ингибируют процесс более эффективно.

Что касается соединений **305** и **306**. Я сначала тоже не поняла замечания, потому что они есть в экспериментальной части. Проблема заключается в том, что эти номера присвоены разным соединениям – сначала на странице 159, потом на странице 162. На странице 159 – это соли селен- и теллурсодержащих кислот, и для них спектры в экспериментальной части приводятся. А те соединения **305** и **306**, которые на странице

162, – это предполагаемые продукты окисления, мы их не получали, и спектров для них, конечно, нет.

Относительно рисунка 5-9. Незначительные различия, которые наблюдаются между этим рисунком и данными, представленными в таблице, связаны с тем, что на рисунке проведены данные от конкретного измерения, а в таблице – усредненные от 3-х измерений. Большая разница по одному соединению **216**, связана с тем, что я его перепутала, на самом деле это **278**. Вы справедливо заметили, что получается около 48, а средняя 46 получилась, и оно есть в таблице 5-21. Я приношу свои извинения, за то, что в работе есть опечатки, но они действительно есть. Спасибо Вам большое.

Председатель диссертационного совета д-р хим. наук И. А. Григорьев:

– Юрий Викторович, всё?

Официальный оппонент д-р хим. наук Ю. В. Харитонов:

– Всё хорошо.

Председатель диссертационного совета д-р хим. наук И. А. Григорьев:

– Спасибо. Теперь кто?

Ученый секретарь диссертационного совета д-р хим. наук О. А. Лузина:

– Розенцвейг. Игорь Борисович.

Председатель диссертационного совета д-р хим. наук И. А. Григорьев:

– Игорь Борисович Розенцвейг. Пожалуйста.

Официальный оппонент д-р хим. наук И. Б. Розенцвейг:

– Добрый день, уважаемые коллеги! Слышно ли меня?

Председатель диссертационного совета д-р хим. наук И. А. Григорьев:

– Всё. Да. Спасибо.

Ученый секретарь диссертационного совета д-р хим. наук О. А. Лузина:

– Слышно.

Официальный оппонент д-р хим. наук И. Б. Розенцвейг:

– Прежде всего, я хотел бы передать наилучшие пожелания, пожелания здоровья, прежде всего, в наше время это очень актуально, от академика Бориса Александровича Трофимова, директора института Андрея Викторовича Иванова, от сотрудников института. Хотелось бы, конечно, очно пожелать, засвидетельствовать всё своё почтение, но этого пока не удалось сделать, я думаю, ничего страшного. Скоро это удастся сделать, и мы к вам сможем приехать, и вы к нам тоже сможете приехать. Что касается диссертации, отзыва о диссертации. Я хочу сказать, что как только тему я услышал, познакомился с названием работы, я подумал, что это будет нам очень интересно и полезно, поскольку наш институт достаточно давно, ещё под руководством академика

Михаила Григорьевича Воронкова занимался химией родственных соединений – органил- и органилтиоалканкарбоновых кислот. Под руководством Михаила Григорьевича довольно большой массив соединений был получен, и сейчас химия этих соединений продолжает развиваться, и я подумал, что работа эта будет очень нам полезна, так оно, в общем-то, и оказалось.

Одна из ключевых задач синтеза в современной органической химии – это разработка методов получения соединений, обладающих практически полезными свойствами, такими соединениями являются халькогенорганические производные, содержащие фенольные фрагменты в структуре, которые являются антиоксидантами различного назначения, ингибиторами радикальных реакций и термостабилизаторами и так далее, ценными реагентами. В связи с этим, диссертация, посвященная развитию методов синтеза и изучению свойств новых халькогенсодержащих алкилированных фенолов, обладающих полифункциональным механизмом антиокислительного действия и комплексом других ценных свойств, перспективных для применения в различных областях сельского хозяйства, биологии и медицины, является, без сомнения, актуальной. В пользу этого утверждения свидетельствует также наличие целого ряда (8-ми) грантов РФФИ, при поддержке которых выполнялись исследования. Наличие грантов РФФИ свидетельствует так же о том, что работа глубоко фундаментальна.

Некоторое количество статистики для протокола требуется. О ней очень кратко. Диссертация изложена на 401 странице (378 страниц без приложения), все необходимые формальные разделы присутствуют, это введение, обзор литературы, обсуждение результатов, методики проведения экспериментов и описание синтезированных соединений, выводы и список использованных литературных источников из 495 наименований.

Первая глава включает обзор литературы, посвященной антиоксидантам на основе алкилированных фенолов и их халькогенсодержащих производных. Смысловый акцент в обзоре сделан на обсуждении литературных данных по антиоксидантным свойствам, на физико-химических свойствах, однако также представлены сведения по синтезу и применению соединений антиоксидантной природы, зависимости свойств от структуры.

Текст логичен, изложен довольно ясно, с использованием четких формулировок, необходимая информация приводится, в том числе новая по заявленной теме, которая полностью раскрыта. Это позволяет оценить значимость собственных результатов, полученных автором, на фоне известных данных. Из обзора следует, что актуальным является расширение ряда антиоксидантов на основе алкилированных фенолов и их производных, содержащих халькогенорганические заместители в структуре, за счет соединений, обладающих гидрофильными свойствами. По итогам обзора автор делает логичный вывод о необходимости проведения исследований, результаты которых представлены далее в последующих главах.

Обсуждение результатов охватывает главы со второй по шестую, страницы с 81 по 252. Детальное ознакомление с материалами, которые приводятся в этих главах, с тестом автореферата, с публикациями Натальи Валерьевны, позволяет сделать вывод, что сформулированная цель работы успешно достигнута. Задачи, поставленные в рамках

диссертации, успешно решены. Получены новые интересные результаты, которые представляют фундаментальную значимость и имеют реалистичные перспективы практического использования.

К таким результатам следует отнести, прежде всего, разработанные методы эффективного синтеза огромного массива соединений, обладающих антиоксидантными свойствами, на основе алкилированных фенолов, содержащих халькогенорганические заместители, функционализированные гидрофильными фрагментами. Разработаны оригинальные подходы к получению ряда (гидроксифенил)алкилизотиурониевых солей, (тио)сульфонатов, алкилселеносульфатов и соответствующих им диселенидов на основе галогеналкановсоответствующего строения с использованием доступных реагентов. Осуществлен направленный синтез ряда новых производных фенолов с алкилхалькогенидными фрагментами, представляющих интерес в качестве биологически активных веществ. Предложен метод получения (гидроксиарил)пропилхалькоген-алканкарбоновых кислот из соответствующих диселенидов (дителлуридов) с использованием доступных восстановителей и доступных галогенкарбоновых кислот. Результаты диссертации имеют фундаментальную и прикладную значимость.

Важно, что выявлена и обсуждена зависимость между структурой и биологической активностью синтезированных соединений. Проведено системное сравнительное исследование противокислительных свойств структурно-родственных рядов соответствующих гидрофильных производных алкилированных фенолов. Несомненная практическая важность работы обусловлена тем, что предложены новые соединения, обладающие целым набором практически полезных свойств: противовоспалительными свойствами, гипогликемическими свойствами, гепатопротекторной, противоопухолевой активностью и так далее и так далее, действительно много. Здесь об этом говорилось, я не буду повторять.

Исследования выполнены на высоком экспериментальном уровне. Автором использован соответствующий набор физико-химических методов, которые применяются обосновано. Новые соединения исчерпывающе и полностью описаны. Таким образом, достоверность полученных экспериментальных данных сомнений не вызывает.

Формальные требования по фактическому наполнению обсуждения результатов и экспериментальной части соблюдены. Диссертация отвечает критериям научного единства. Результаты работы отражены в 132 публикациях, в том числе опубликовано 32 статьи в журналах, входящих в базы цитирования Scopus и Web of Science, имеются 2 монографии, патенты, и соответствующее количество, огромное количество, докладов на всероссийских и международных конференциях. Выводы сформулированы достаточно четко и полностью отражают полученные результаты.

Принципиальных недостатков в диссертации я не нашёл, лишь несколько моментов, которые являются, на мой взгляд, дискуссионными и связаны в основном с оформлением.

Первое. В работе представлен синтез большого количества халькогенорганических соединений, в частности, синтез тиолов из изотиурониевых солей, показаны реакции этих тиолов, которые приводят к сульфидам. Однако не всегда понятна логика, в соответствии с которой были изучены те или иные объекты. Во-первых, на страницах 112-113 реакции

представлены с этилендифосфонатом, но почему именно с этим соединением? Почему выбран именно этот? На странице 117 изучено окисление соединения **106a**: почему именно это соединение? Можно привести целый ряд таких примеров. Видимо, это какая-то видимая часть айсберга, и какая-то логика там есть, но в диссертации как-то не подробно.

Второе. На странице 106 приводится общая схема щелочного гидролиза изотиуруриновых солей с образованием тиолов, при этом в качестве второго продукта изображен цианамид. Учитывая, что соединение очень высоко реакционноспособно по отношению к нуклеофилам, в том числе к водным щелочам, изображение цианамида в качестве продукта является не совсем корректным, на мой взгляд. В данном случае следовало изобразить продукты дальнейших превращений цианамида. Аналогично, на странице 126 общая схема кислотного гидролиза тиосульфатов, в которой в качестве продукта в водной среде указан серный ангидрид. Тоже не очень корректно, на мой взгляд.

Третье. Во многих случаях используется термин «галойдзамещённые соединения», это, на мой взгляд, это устаревший термин «галойд». В данном случае, наверное, более корректно и более правильно было использовать термин «галогензамещённые».

И четвертое, текст в общем достаточно хорошо оформлен, но некоторое количество опечатки стилистических недостатков найдено, я их в отзыве указал.

Замечания не снижают ценности полученных результатов, во многом носят дискуссионный характер, подтверждают наш неподдельный интерес к результатам работы. Наш – это официального оппонента и сотрудников, которые по этой теме задействованы.

В целом, рецензируемая диссертация представляет законченную научно-квалификационную работу, в которой решена важная научная проблема, имеющая хозяйственное значение, по разработке эффективных синтетических подходов к получению массива новых антиоксидантов на основе алкилированных халькогенсодержащих гидрофильных фенолов, систематически изучена биологическая активность соединений и предложены новые соединения, перспективные для использования в медицине, фармацевтике, сельском хозяйстве.

Полученные в диссертации фундаментальные и практически-ориентированные результаты представляют собой крупное научное достижение в области химии функционализированных фенольных и халькогенорганических соединений.

Работа вызывает общее хорошее впечатление. По актуальности, новизне и научной значимости, по перспективам практического применения результатов и по другим критериям диссертация отвечает требованиям ВАК, которые предъявляются к докторским диссертациям, в том числе и пунктам «Положения о порядке присуждения ученых степеней», и автор Наталья Валерьевна Кандалинцева заслуживает присуждения учёной степени доктора химических наук по специальности Органическая химия.

Немного хочу добавить ещё, тема эта – синтез органилхалькогенилкарбоновых кислот и их производных – выглядит обманчиво простой. Казалось бы, речь идет о нуклеофильном замещении, типичном, особенно когда халькогенцентрированный

нуклеофил и галогенсодержащий электрофил, галогенофильность селен-, теллур-содержащих нуклеофилов хорошо известна, тем не менее, есть очень много тонкостей, подводных камней, экспериментальных тонкостей, которые в процессе исследования были решены, и которые потребовали, конечно, значительных усилий. Ещё раз хочу сказать, что работа мне понравилась и была достаточно полезна и мне и сотрудникам, которые эту тему в нашем институте развивают. Спасибо большое.

Председатель диссертационного совета д-р хим. наук И. А. Григорьев:

– Спасибо, Наталья Валерьевна, пожалуйста.

Канд. хим. наук Н. В. Кандалинцева:

– Наверное, не по протоколу, но хочу сказать Игорю Борисовичу большое спасибо за представленный отзыв.

Первый вопрос начну с Вашего позволения со второй части, почему мы окисление изучали именно на примере соединения **106a**, это галогенид изотиурония с пропильной цепью в *пара*-заместителе и *орто*-ди-*трет*-бутилированный. Среди всех галогеналканов, которые мы использовали для синтеза наших соединений, наиболее доступным для нас является хлорид, который в диссертации фигурировал под номером **81a**, его получают из 2,6-ди-*трет*-бутилфенола, и это алкилирование аллиловым спиртом, для которого Алексей Петрович прекрасный способ открыл. Дальше с хорошим выходом этот галогеналкан получается, для нас это очень доступный галогенид и поэтому все его производные являлись доступными, и всё что можно отработать на этом примере, мы на этом примере делали.

Относительно фосфорсодержащих соединений и бисфосфонатов я уже говорила, что мы фосфором интересуемся, и среди фенольных производных фосфосодержащих есть такой препарат как апомин, для которого показано наличие биологической активности, которая очевидно сопряжена с антиокислительными свойствами. У нас была мысль синтезировать серасодержащие аналоги апомина, поэтому, собственно говоря, такой дифосфонат и был выбран.

Что касается второго замечания, относительно уравнений реакций, которые приводятся на страницах 106 и 126, это гидролиз солей изотиурония и гидролиз тиосульфатов. Я совершенно согласна, что цианоамид и серный ангидрид – это очень схематичные продукты, и, конечно, в водной среде никакого серного ангидрида не будет, но эти схемы были заимствованы из литературы, и я их никак не исправила, процитировала, как они были, ссылки на соответствующие источники есть.

Я согласна, что в диссертации чередование то галоид, то галоген не очень удачно, надо было, конечно, одинаково все называть соединения. Ну и опечатки тоже, к сожалению, есть. Что есть, то есть. Спасибо.

Председатель диссертационного совета д-р хим. наук И. А. Григорьев:

– Спасибо. Все нормально Игорь Борисович? Так, теперь у нас оппонент Ирина Юрьевна.

Официальный оппонент д-р хим. наук И. Ю. Чукичева:

– Здравствуйте, уважаемые коллеги! Относительно диссертации Кандалинцевой Натальи Валерьевны хочу сообщить следующее.

Многочисленные литературные данные показывают, что фундаментальным свойством фенолов, как природного, так и синтетического происхождения, является их антирадикальная и антиоксидантная активность. В связи с тем, что свободнорадикальные процессы являются ведущим звеном патогенеза многих заболеваний, замещенные фенолы, как активные антиоксиданты, обладают широким спектром фармакологической активности. Важной отличительной особенностью процесса перекисного окисления липидов является быстрое накопление гидропероксидов, соответственно, эффективное ингибирование процесса путем использования антиоксидантов исключительно антирадикального действия не может быть достигнуто. Кроме того, для медицинской практики интересны гидрофильные антиоксиданты, которые отличаются высокой биодоступностью. В связи с этим, одним из наиболее актуальных направлений в совершенствовании фенольных антиоксидантов является разработка на их основе полифункциональных гидрофильных биоантиоксидантов, способных ингибировать радикально-цепные процессы по различным механизмам.

Для достижения заявленной цели диссертантом были поставлены задачи разработать способы синтеза гидрофильных алкилфенолов, исследовать (био)антиоксидантную активность синтезированных соединений в различных модельных системах, а так же выявить зависимости «структура – свойство», предложить новые эффективные гидрофильные антиоксиданты для использования в биологии и медицине.

Проведенное Кандалинцевой Натальей Валерьевной исследование обладает научной новизной, ей синтезированы и исследованы библиотеки гидрофильных производных алкилированных фенолов, которые содержат атомы серы, селена и теллура. Автором предложены удобные методы синтеза ранее неизвестных селеноалкилфенолов и теллураалкилфенолов и их производных. Выявлены новые соединения, которые обладают различной фармакологической активностью, также выявлена взаимосвязь между структурой гидрофильных фенолов и их способностью ингибировать окисление липидных субстратов, выявлена взаимосвязь между их структурой и противовоспалительной активностью, токсическими свойствами фенолов. Перечисленные результаты составляют теоретическую и практическую значимость работы Натальи Валерьевны Кандалинцевой.

Диссертация содержит все необходимые элементы, это введение, литературный обзор, обсуждение полученных результатов, экспериментальную часть, выводы и список литературы, а также приложения. Оформлена диссертация в соответствии с требованиями ВАКи ГОСТов.

Достоверность результатов, которые были получены в ходе выполнения представленного исследования, и сформулированные на их основе выводы сомнений не вызывают, поскольку структуры и свойства синтезированных соединений изучены с привлечением современных физико-химических и биологических методов анализа. Выводы по проделанной работе соответствуют изложенному материалу и свидетельствуют о решении задач и достижении цели диссертационного исследования. В

Приложениях к диссертационной работе приводятся материалы, которые подтверждают возможность практического применения полученных автором научных результатов.

Автореферат, как по своей структуре, так и по сути изложения материала соответствует обсуждению основных результатов, описанных в диссертации.

По работе у меня к Наталье Валерьевне имеется ряд вопросов и замечаний, которые я привела в своем отзыве. Однако хочу отметить, что все замечания эти ни в коей мере не снижают ценности и значимости выполненных исследований, а возникшие вопросы лишь подтверждают интерес к данному направлению изысканий.

В диссертационной работе Натальи Валерьевны Кандалинцевой представлен огромный массив экспериментальных данных по халькогенсодержащим производным алкилированных фенолов: их синтезу, свойствам и биологической активности. Это законченное многоплановое исследование, выполненное на высоком теоретическом и экспериментальном уровне. По сути, представленная диссертационная работа является учебным методическим пособием, которое, несомненно, будет востребовано для дальнейших исследований, проводимых не только в современной органической химии, но и биоорганической и медицинской химии.

Результаты диссертационной работы опубликованы в ведущих российских и зарубежных профильных периодических изданиях (32 статьи), издания индексируются в международных базах данных, подготовлены 2 монографии, получены 2 патента Российской Федерации. Экспериментальные исследования многократно докладывались на международных и всероссийских конференциях, симпозиумах и съездах.

Также хочу отметить, что результаты представленной диссертации соответствуют паспорту специальности «Органическая химия», а экспериментальное исследование Кандалинцевой Натальи Валерьевны находится в рамках реализации приоритетов стратегии научно-технологического развития Российской Федерации.

Диссертация Кандалинцевой Натальи Валерьевны на тему «Гидрофильные халькогенсодержащие производные алкилированных фенолов: синтез, свойства, антиокислительная и биологическая активность», представленная на соискание учёной степени доктора химических наук по специальности «Органическая химия», по своей актуальности, научной новизне, объёму выполненных исследований и практической значимости полученных результатов полностью соответствует требованиям «Положения о присуждении ученых степеней» и, соответственно, Кандалинцева Наталья Валерьевна заслуживает, я считаю, присуждения ученой стёпени доктора химических наук по специальности «Органическая химия». Спасибо за внимание.

Председатель диссертационного совета д-р хим. наук И. А. Григорьев:

– Спасибо.

Канд. хим. наук Н. В. Кандалинцева:

– Большое спасибо Ирине Юрьевне за замечательный отзыв. Я все по очереди.

Первое, что касается литобзора и того, что там только 10% ссылок к последнему десятилетию относятся.

Эта ситуация связана с тем, что мы стратегически так определили литературный обзор, что хотели его написать максимально приближено к тем соединениям, которые мы синтезировали, и о прототипах соединений, коими явились производные фенозана гидрофильные, синтезированные ранее в Институте биохимической физики. С учётом того, что работа выполнялась в течение 20 лет фактически, понятно, что эти производные были синтезированы либо в конце прошлого уже тысячелетия, либо в начале нынешнего. За последние 10 лет главным образом опубликованы результаты биологических испытаний этих соединений, но справедливости ради должна сказать, что как-то я постеснялась включить в обзор много биологической активности. Мне показалось, что большой раздел такой информации в литературном обзоре, с учётом того, что диссертация представлена по специальности «Органическая химия», будет не совсем правильно, хотя я, наверное, не права. Если говорить всё же о работах последних лет, то конечно нужно отметить работы в области фенольных соединений, которые выполняются под руководством Александра Васильевича Кучина. В основном это соединения с изоборнильным замещением, у нас таких соединений в работе не было, мы и в качестве реперных их не использовали, поэтому большого обзора по этим соединениям в работе тоже нет, тем более что они обладают липофильными свойствами. Если говорить о других научных школах, в частности зарубежных, то в последние годы есть достаточное количество публикаций, связанных с гидрофильными антиоксидантами на основе природных фенолов. В Новосибирском институте органической химии такие работы тоже были выполнены, но поскольку у нас опять-таки в работе природных производных в общей части не было, в литературном обзоре про это написано тоже очень мало.

Относительно второго вопроса. Следует более подробно обосновать выбор функционализации фенолов и с точки зрения антиоксидантных свойств, и с точки зрения гидрофильности.

Я искренне надеюсь, что сегодня в докладе я это сказала: мы, конечно, хотели убить, с одной стороны, двух зайцев и использовать такие группы, которые и гидрофильность придавали фенолам и противопероксидную активность, и этим был обусловлен наш выбор в пользу изотиурониевых, тиосульфатных и селеносульфатных фрагментов. При этом было показано, что для того, чтобы соединения достаточно хорошо растворялись в воде, нужны именно ионогенные группировки, поэтому каковые мы и использовали. Сульфонатные соединения синтезировали, поскольку задача была оценить вклад бивалентной серы и селена в структуре тио- и селеносульфатов в общую антиоксидантную активность соединений, то есть сульфонаты нас интересовали, прежде всего, как реперные препараты. И карбоновые кислоты – мы хотели получить аналоги фенозана, прямые аналоги, обладающие противопероксидной активностью.

Третье. В обсуждении результатов не приводятся выходы продуктов, например, нет описания галогенпроизводных **80-96** (выход, в экспериментальной части не описаны спектральные характеристики этих соединений); не указан выход сульфонатов **202-213**. То, что касается галогенпроизводных **80-96**.

Это галогениды, которые мы использовали в качестве исходных синтонов. Синтез этих соединений был в диссертации Александра Евгеньевича представлен полностью в

экспериментальной части, и, естественно, что это не дублировали, но в тексте диссертации есть ссылки на опубликованные работы, в которых есть спектральные характеристики этих соединений, выходы, способы синтеза. Наверное, не очень удобно смотреть, но диссертации не дублировались в описании экспериментов. Выход сульфонов действительно в общей части не указан, но он приводится в экспериментальной части для каждого соединения отдельно.

Четвертое. Не всегда дается информация о гидрофильности (водорастворимости) синтезированных соединений. В частности, на странице 90 автор указывает, что все изотиуриновые соединения обладают водорастворимыми свойствами (был синтезирован ряд галогенидов изотиуриона **106-125**), однако в таблице 2-4 приводятся данные о растворимости в воде только нескольких галогенидов изотиуриона. Это также относится к бисфосфонатам, селенидам, сульфонатам.

Что касается растворимости в воде для синтезированных нами соединений. Мы действительно для всех её не определяли, определяли для тех, которые, как нам казалось, представляли собой крайние ряды с точки зрения наиболее водорастворимой соли изотиуриона и наименее водорастворимой. Это *трет*-бутилзамещённые и *орто*-незамещённые соединения, и несколько промежуточных. Там диметилзамещённый, в частности, был показан. При этом соли изотиуриона характеризовались не очень высокой, с позиции наших желаний, водорастворимостью, поэтому ещё при разной температуре было померено, при нагревании они растворялись существенно лучше. В общем, для части только была померена количественная растворимость. Что касается бисфосфонатов и селенидов – это соединения, которые не содержат полярных группировок, диссоциирующих точнее группировок, водорастворимость их ничтожна, мы для них растворимость не мерили. Сульфонаты количественно растворяются примерно также как тиосульфаты.

Пятое. В таблице 2-8 (Условия и результаты взаимодействия хлорида изотиуриона **106a** с гидроксидом натрия) продемонстрировано, что увеличение объемной доли воды привело к увеличению выхода тиола **128** до 98 %. Проводили ли эту реакцию только в водной среде? Почему эти условия не использовали для синтеза других производных, например, в синтезе бутилсульфидов **140, 143, 152 и 154**?

В действительности, гидролиз солей изотиуриона хорошо протекал в водной среде, и нами было показано, что уменьшение доли спирта позитивно влияет на протекание этой реакции. Но соль изотиуриона ограниченно растворима в воде, в частности, соль изотиуриона **106a**, о которой идёт речь, у неё растворимость при 60 °С – температуре, при которой проводили гидролиз, менее 3 г на 100 г воды, поэтому мы добавляли всё же немножко спирта для того, чтобы увеличить растворимость и получать желаемое количество вещества в меньшем объёме растворителя. Что касается получения бутилсульфидов, там та же самая проблема: бутилхлорид крайне ограниченно растворяется в воде, и поэтому для того, чтобы увеличить его растворимость и проводить в гомогенной системе реакцию, мы добавляли спирт.

Шестое. Автором были синтезированы бисфосфонаты с хорошим выходом, к сожалению, их свойства и дальнейшее назначение не обсуждается. Этот вопрос сегодня уже поднимался, я надеюсь, что этот раздел у нас разовьётся в самостоятельную тематику.

Седьмое. У меня на слайде. Диссертантом обнаружен удивительный факт для (гидроксиарил)алкилтиосульфатов... Я, с Вашего позволения, не буду их зачитывать. Тут очень большой вопрос, он касается растворимости и способности соединений к мицеллообразованию.

Я абсолютно согласна с Ириной Юрьевной, что все синтезированные нами соединения, во всяком случае *бутил*-замещённые, конечно относятся к соединениям с бифильным строением, у них есть липофильный алкилированный фенольный фрагмент и полярные ионогенные группы и, в принципе, они все, наверное, способны образовывать так или иначе мицеллы. Однако критическая концентрация мицеллообразования для соединений с разным ионогенным фрагментом различна, и, очевидно, она не во всех случаях реализуется. Количественно возможность мицеллообразования для наших соединений мы не оценивали, но из опыта работы с ними я хочу сказать, что для солей изотиурония очевидно такого нет, они в воде растворяются ограничено, и это единственный класс соединений, которые нам удавалось из воды перекристаллизовывать достаточно хорошо. То, что касается тиосульфатов и солей карбоновых кислот. Для тиосульфатов это было выражено, прежде всего, – у них аномальная растворимость для соединений с большим экранированием – она была выше, и, кроме того, образующиеся при этом растворы были не абсолютно прозрачны, для них характерна слабая опалесценция, и мы подозреваем, что их высокая растворимость связана с мицеллообразованием. То же самое касается и солей карбоновых кислот.

Следующий вопрос. В продолжение предыдущего вопроса, почему в отличие от галогенидов изотиурония, тио(селено)сульфатов и сульфонов гидроксарилалкильного ряда соответствующие им кислоты не проявляют выраженной гидрофильности?

Тио(селен)алкановые кислоты плохо растворяются в воде, относительно, конечно. Для *орто*-незамещённых соединений растворимость составляет порядка 2 г на 100 г воды, прочие растворяются еще меньше. Мы связываем это с тем, что у нас достаточно большие молекулы, и для того, чтобы удержать липофильную органическую часть в водном растворе, очевидно, нужен фрагмент, который будет диссоциировать. Карбоновые кислоты – это, конечно, слабые электролиты, они преимущественно в молекулярном виде присутствуют и, очевидно, с этим их малая растворимость и связана.

Для оценки антиоксидантных свойств использовались различные системы. Как данные по антипероксидной активности согласуются с биологическими испытаниями?

Сегодня справедливо и Юрий Викторович сказал, что прямой корреляции между данными, полученными в отдельных модельных системах и биологической активностью обычно не наблюдается, но то, что касается антипероксидной активности – различия в активности сера- и селенсодержащих производных нами удачно продемонстрированы на модели разложения гидропероксида кумола и показали хорошую корреляцию с влиянием на медь-индуцированное окисление выделенных липопротеинов. Пожалуй, это самый яркий пример.

Как можно объяснить, что токсичность гидрофильных производных алкилфенолов в отношении бактериальных культур и лабораторных животных снижается при удалении *трет*-бутильных *орто*-заместителей и их замене на менее разветвленные группы? Этот вопрос возник, поскольку группой ученых под руководством Александра Васильевича Кучина было показано, что введение в молекулу замещённых фенолов второго объемного заместителя (изоборнильный фрагмент) в *орто*- либо *пара*-положение способствует снижению токсичности.

Так оно и есть. Если говорить о липофильных фенолах, то данные, которые по *трет*-бутильным соединениям есть, свидетельствуют о том, что увеличение экранированности фенольной ОН группы приводит к снижению токсичности. Надеюсь, на слайде видно – и введение *трет*-бутильных заместителей снижает токсичность, и замена метильных заместителей на *трет*-бутильные снижает токсичность, и замена в *пара*-положении метильной группы на этильную тоже токсичность снижает. В общем, для липофильных фенолов: чем больше их липофильность, тем менее выражены токсические свойства. Данные, которые представлены на слайде, известны. О том, что *трет*-бутилзамещённые фенолы, правда, это касалось, конечно, липофильных соединений, обладают низкой токсичностью ещё в монографии В. В. Ершова и А. А. Володькина данные были представлены. И мы, когда начинали наши работы, а *трет*-бутилзамещённые соединения для нас были доступны, мы были уверены, что мы гидрофильные аналоги синтезируем, и всё хорошо будет. Когда мы столкнулись с тем, что *трет*-бутилзамещённые соединения изотиурониевые ощутимую токсичность проявляют, было очень удивительно, и в этой связи большой пласт исследований по острой токсичности был проведён. Мы показали, я надеюсь, что убедительно, потому что на большом количестве соединений, что закономерности изменения токсических свойств для гидрофильных и липофильных соединений в зависимости от степени экранированности фенольной ОН группы различны. Получается, для водорастворимых менее токсичны менее экранированные формы, а для липофильных соединений не токсичны более экранированные формы.

Был вопрос, связанный с тем, что мы подразумевали под гидрофильностью. Мы, конечно, ориентировались на то, что соединения должны достаточно хорошо растворяться в воде, так, чтобы можно было их инфузионно и инъекционно использовать. И если говорить о том, что считать растворимым, что нерастворимым, мы относили это к тому, как для фармацевтических субстанций показано. В фармакопейной статье растворимость так представлена – количество растворителя, сколько на 1 грамм вещества необходимо, я для удобства пересчитала в граммах на 100 мл воды. Соединения, которые наименее растворимы, это соли изотиурония, в частности **106a** с двумя *трет*-бутильными группами, это полграмма на 100 г воды и нам удалось её сделать в концентрации 50 мг/кг для инъекционного введения, нормально растворялась в физрастворе. Все остальные соединения – ориентировались на то, что они должны быть достаточно хорошо растворимы по фармакопеи, растворимость более 5 г на 100 г воды – это для нас было хорошо растворимые соединения.

Последнее замечание, что есть опечатки и смысловые неточности, нумерация соединений местами нарушена. Я согласна, к сожалению, это присутствует в диссертационной работе.

Председатель диссертационного совета д-р хим. наук И. А. Григорьев:

– Спасибо.

Официальный оппонент д-р хим. наук И. Ю. Чукичева:

– Спасибо.

Председатель диссертационного совета д-р хим. наук И. А. Григорьев:

– Общая дискуссия. Пожалуйста. Кто бы хотел? Алексей Петрович Крысин. Пожалуйста, Алексей Петрович.

Д-р хим. наук А. П. Крысин:

– Я хочу сказать одно: данная работа относится к очень важным процессам в организме, а также и в создании материалов. Главное, это антиоксидантная система, она содержится в каждом живом организме и в каждом материале, если мы хотим изучать природу жизни, долголетия и так далее. Чрезвычайно важный вопрос. Я хочу сказать, что тема нашей работы является, во-первых, фундаментальной и, во-вторых, чрезвычайно важной для понимания долголетия. Это те самые вопросы, которые поставило сейчас правительство. Так что я считаю, что работа, которую мы сейчас обсуждаем, находится на очень важном направлении химии. Конечно, у меня вопросы... Мы знаем, что антиоксидантная система содержит как жирорастворимые соединения, так и водорастворимые соединения. Именно о водорастворимых соединениях мы сегодня смотрели довольно глубоко и с серьезным пониманием. Но сколько можно водорастворимых соединений? Вот, допустим, берём тот же самый токол, всего 15 мг на 70 кг тела. То есть растворимость вещества в воде важна, даже если она совершенно маленькая, — вот, в чем дело. Поэтому изучение водорастворимых соединений целесообразно проводить просто в физиологическом растворе, что, в общем-то, и делается. И эта часть, я считаю, что незаслуженно слабо отражена. Необязательно серьёзную растворимость иметь, достаточно знать, чрезвычайно важно знать, водорастворимость существующих соединений. Ну, кроме того, конечно, очень важная часть связана с превращением, именно то, что здесь рассматривалось, превращения антиоксидантов в процессе окисления, и с этим связана большая часть работы. Конечно, вызывает удивление слабая патентная проработка рассматриваемой работы. Хотя мы все прекрасно знаем, что для внедрения без патентной проработки практически в настоящее время обойтись нельзя, а мы будем сейчас рассматривать целую группу соединений. И это хотелось бы, конечно, отметить как недостаток. Конечно, здесь нужно в будущем проявлять совместное усилие организаций, в том числе и нашего Института органической химии, будет можно и совместно кое-что делать. Об этом я хотел бы всем вам сообщить. Я считаю, что работа выполнена на очень высоком уровне, и призываю всех присутствующих проголосовать «за».

Председатель диссертационного совета д-р хим. наук И. А. Григорьев:

– Спасибо, мы обязательно прислушаемся. Ирина Васильевна, по-моему, хотела?

Д-р биол. наук И. В. Сорокина:

– Да. Я хотела продолжить тему биологической активности... Я постараюсь быть, конечно, краткой. Мне бы хотелось на нескольких пунктах остановиться достоинств этой работы. Во-первых, эта работа является дальнейшим развитием антиоксидантной тематики, школы, которая сложилась, прежде всего, в Москве, она выросла из работ середины прошлого века. Началось всё с изучения свободнорадикальных процессов, в том числе в биологических системах, дальнейшее развитие связано со школой профессора Н. М. Эмануэля. Я считаю, данная школа, можно уже говорить о школе, которая сложилась в педагогическом университете, и которая связана именно с развитием органической синтетической химии антиоксидантов, она является этапом развития этого направления в нашей стране, а, с другой стороны, вполне зрелой сложившейся школой. И как раз работа Натальи Валерьевны приподнимает на такой вот уровень эту работу и позволяет оценить, в общем-то, все достижения этой школы.

Конечно, эта работа интересна, прежде всего, для биолога в частности, своими прикладными аспектами, дальнейшим движением в этом направлении. Надо сказать, что состояние дел в этой области находится, конечно, на таком вот как бы низком уровне, потому что разработки Эмануэлевской школы дали нам два водорастворимых антиоксиданта, о которых говорилось: это мексидол и эмоксипин, – и которые до сих пор являются основными синтетическими фенольными антиоксидантами с водорастворимыми свойствами. И более того, продолжает нарастать количество работ, связанных с медицинскими приложениями этих двух антиоксидантов. То есть, фактически альтернативы им на сегодняшний день не существует. Поэтому тот бэкграунд, который был в количестве соединений фенольных антиоксидантов и, тем более, водорастворимых, и те достижения, которые были получены в Новосибирске, дают хорошее основание для дальнейшего развития этих работ, связанных и с поиском таких соединений, более эффективных, и с развитием медицинским их приложений. Я считаю, достоинства этой работы весомые в этом плане.

Также я хотела подчеркнуть то, что ускользало от внимания здесь присутствующих в обсуждении. Ведь нам нужны не только водорастворимые препараты с антиоксидантными свойствами, у нас большая потребность в области антиокислителей в пищевой промышленности, в жирорастворимых продуктах, а также в фармацевтике для антиокислительных веществ лекарственных форм. Тоже остро стоит эта проблема, и также в косметике и в косметологии тоже, потому что там тоже нужны такие антиоксиданты. Поэтому та часть работы, которая посвящена исследованию антиоксидантов водорастворимых в простых небιологических средах, это большая часть работы, она имеет тоже очень важное практическое значение, потому что в будущем даст путевку в жизнь именно в эти сферы, связанные с продуктами, косметологией и с лекарственными формами.

Что касается медицинских приложений части препаратов. Надо сказать, что основы этих химических исследований, которые были заложены во второй половине двадцатого века, дали также мощный толчок для развития редокс-медицины, то есть в медицине сформировалось новое направление, связанное с исследованием антиоксидантных свойств в клетке, в тканях, в организмах. Эта работа находится ещё в развитии, поэтому всё, что мы сейчас имеем в качестве заделов в этих соединениях, оно может потом дать толчок в развитии этих направлений, связанных с молекулярной, клеточной медициной. То есть это работа будущего. Все эти первичные исследования, первичная оценка биологических свойств тоже в этом плане имеют значение, и поэтому не должно быть никаких корреляций или они должны быть очень слабыми между исследованиями в простых, небιологических средах *in vitro* и на клетках. Там механизмы совершенно разные, и это нормально, что там эти вещества работают по-своему, а в клетках и в клеточных системах они будут работать тоже по-своему. Но на данном этапе этот вопрос пока нельзя решить в полном объеме, потому что здесь необходимо усилие биологов клеточных, молекулярных. То есть это работа на будущее, эта работа имеет будущее свое. Вот что я хотела сказать. Спасибо.

Председатель диссертационного совета д-р хим. наук И. А. Григорьев:

– Спасибо. Пожалуйста.

Д-р хим. наук Л. М. Горностаев:

– Уважаемые коллеги, мне довелось, даже посчастливилось, наверное, быть оппонентом ряда диссертаций, выполненных по направлению «антиоксиданты». Это и кандидатская и докторская диссертации Александра Евгеньевича Просенко, докторская работа Алексея Петровича Крысина, и еще ряд диссертаций, которые выполнялись уже на кафедре химии Новосибирского педагогического университета. Честно говоря, я просто поражен тем объемом эксперимента, который проводился уже спустя двадцать лет, как началась эта работа. Мне очень приятно, что эта работа начиналась все-таки в стенах Новосибирского института органической химии, затем была удачно продолжена в стенах Новосибирского педагогического университета. Это делает честь учёным Новосибирска, и поражаешься тому, как много нового можно открыть в этой, казалось бы, простой теме. Честно поражаюсь тому, что всё новые и новые вещества, тем более в наше время. Действительно могут проявить очень полезные и нужные свойства. Я полагаю, что работа Натальи Валерьевны вполне заслуживает присуждения искомой степени. Надеюсь, что это не последняя работа, которая выполнена учёными в городе Новосибирске. Благодарю Вас.

Председатель диссертационного совета д-р хим. наук И. А. Григорьев:

– Спасибо. Алексей Васильевич.

Д-р хим. наук А. В. Ткачёв:

– Я коротко скажу. Научную составляющую сегодня уже обсудили, а я хотел обратить внимание вот на что: во всех диссертациях говорится о перспективах, но очень часто, в подавляющих большинстве случаев, можно даже так сказать, все эти перспективы

туманны и остаются на бумаге. Работа, которую мы сегодня заслушали и обсуждаем, имеет очень важное преимущество – перспективы реальны. Я хочу обратить внимание всего на один момент, тот, что авторы назвали по старинке «актом внедрения». Помните эту картинку с рыбкой? Оказывается, если икру рыб обработать разработанным веществом, увеличивается выживаемость мальков и ускоряется их рост. Это уже не какие-то мифические перспективы, это реальные перспективы. Для меня это свидетельство того, что действия ведутся в нужном направлении, и я буду голосовать за присуждение учёной степени доктора наук и призываю всех сделать так же.

Председатель диссертационного совета д-р хим. наук И. А. Григорьев:

– Я понял почему...

Д-р хим. наук А. В. Ткачёв:

– Да... В результате антропогенного воздействия нерестилища осетровых практически разрушены, и естественное воспроизводство невозможно, и это реальная задача, которую помогает решить вещество.

Председатель диссертационного совета д-р хим. наук И. А. Григорьев:

– Так, еще кто желает? Пожалуйста.

Д-р ф.-м. наук Е. Г. Багрянская:

– Я хотела бы обратить внимание на педагогическую деятельность Натальи Валерьевны. Я не знаю, сколько диссертаций защищено под ее руководством, но мы все понимаем, что она в течение многих лет была фактическим одной из главных сотрудников на этой кафедре. А. Е. Просенко, несомненно, возглавлял эту кафедру, Наталья Валерьевна вела там огромную работу. Это очень важно с точки зрения того, что она смогла стать достойным продолжателем дела и достойно руководить кафедрой. Это тоже очень важно для научного исследователя и научной деятельности. Работа, несомненно, очень хорошая, и я также призываю за неё голосовать.

Председатель диссертационного совета д-р хим. наук И. А. Григорьев:

– Спасибо, еще есть желающие? Я желаю. Я повожу итог, который здесь очень прост: все очень здорово, красиво, надежно и есть, главное, перспектива. Понятно, куда идти и для чего идти. Так что здесь сомнений нет, что голосовать надо «за». Сегодня мы просто слушали добротную работу, замечательный доклад и прекрасную дискуссию, ответы на вопросы. Я посчитал, было задано около пятидесяти вопросов только из зала, плюс еще оппоненты и плюс еще замечания. Спасибо большое, огромное удовольствие получил от защиты и от диссертации. Так что я голосую только «за» и призываю сделать так же. Спасибо. А теперь...

Канд. хим. наук Н. В. Кандалинцева:

– Можно? Да?

Председатель диссертационного совета д-р хим. наук И. А. Григорьев:

– Можно, конечно.

Канд. хим. наук Н. В. Кандалинцева:

– Уважаемые коллеги, прежде всего я хочу сказать спасибо диссертационному совету за внимание к моей работе, за все позитивные отзывы, которые сегодня прозвучали. Я крайне благодарна своим оппонентам, они очень неформально подошли к своей миссии, огромное им спасибо за проделанную работу, за ценные замечания, для меня это очень важно. Я хочу сказать спасибо всему коллективу Института органической химии и руководству вашего института. Когда я первый раз в этот институт попала, директором был Генрих Александрович. Я хорошо помню, как мы в цокольное здание с Александром Евгеньевичем к нему ходили. Он нас принял, настороженно на нас посмотрел. Мы потом долго с ним разговаривали, он бывал на нашей кафедре, он всегда нас поддерживал, он был соавтором моих первых публикаций, и для нас эта поддержка была крайне важна. Огромное ему спасибо. Я хочу сказать спасибо Игорю Алексеевичу, потому что весь период, пока он возглавлял Институт органической химии, и до того, когда был заместителем директора, и сейчас – мы всегда очень тесно сотрудничаем. Игорь Алексеевич был соруководителем моей кандидатской диссертации, это очень приятно. Спасибо Вам большое за все годы нашего сотрудничества. Я хочу сказать спасибо Елене Григорьевне, потому что для нее мы были чужие люди, но она нас так хорошо встретила. Мы активно сотрудничали и продолжаем эти традиции. Спасибо Вам огромное. Елена Григорьевна тоже приезжала в наш университет и в конференции нашей участвовала, большое спасибо. Я думаю, что мы со многими, если не со всеми лабораториями, в той или иной степени сотрудничали, и с Татьяной Генриховной, и с Ириной Васильевной, которые проводили исследования наших соединений. И, конечно, спектры ЯМР во всех наших работах были сняты в вашем институте, и многих наших студентов вы к себе приветили, они у вас работают. И без коллектива Института органической химии выполнение этой работы было бы совершенно невозможно, поэтому спасибо огромное всему коллективу.

Я хочу сказать спасибо, конечно, всем своим соавторам, начиная от академиков и заканчивая своими дипломниками. Я всех соавторов, естественно, не перечислю, у меня их много было за эти годы, но я хочу сказать отдельное спасибо Елене Бронеславовне Меньшиковой и Николаю Константиновичу Зенкову; и не потому что Елена Бронеславовна сегодня приехала меня поддержать, а потому что я собралась это сказать, потому что значительная часть исследований, которые у нас были проведены, и практически все гранты, которые были реализованы, они были реализованы с их участием, благодаря их профессионализму, их энтузиазму были раскрыты многие аспекты биологической активности наших соединений. Я крайне признательна своим коллегам по институту, университету педагогическому и коллегам на своей кафедре, которые всегда мне все годы помогали, что я там работаю. На самом деле у нас прекрасный коллектив, мы как-то привыкли помогать друг другу, большое им спасибо. Я, в общем, очень признательна своему деканату. Я считаю, у меня прекрасный деканат, мне повезло с заместителями. Пока я писала, они меня практически освободили от всей работы, я им

крайне признательна, я крайне признательна руководству вуза, потому что они тоже меня поддерживали. Я на все конференции ездила, когда хотела и куда хотела, и вообще с пониманием ко мне относились. Поэтому большое спасибо всему коллективу нашего университета, ну и конечно, я бы хотела сказать отдельные слова благодарности Александру Евгеньевичу. Когда я в девяносто втором году пединститут заканчивала, у нас специальность была «Биология и Химия», и я дипломную работу делала на кафедре физиологии и эксперимент проводила в медицинском институте, и у меня в голове была совсем другая профессиональная траектория. Александр Евгеньевич в момент распределения очень неожиданно предложил мне остаться на его кафедре, и я как-то очень неожиданно согласилась, и этот момент совсем перевернул мою жизнь, потому что все пошло не так, как я думала, но все пошло удивительно удачным образом. Я попала на кафедру, на которой был совершенно замечательный коллектив. Знаете, как говорят: когда работа стала вторым домом. Периода этого становления просто не было, у меня ощущение, что я просто шагнула, и это сразу второй дом. У нас, конечно, тогда коллектив был поменьше, чем сейчас. Люди все разные, у каждого своя жизнь, но в каких-то высших ценностях мы абсолютно совпадали, и мне всегда на этой кафедре было очень комфортно работать. И почти 30 лет я там работаю, и никогда у меня не было мысли поменять место работы или куда-то уйти. Я хочу сказать спасибо Александру Евгеньевичу за то, что привел меня в эту группу, за все, чему он меня научил за эти годы, за все, чему не научил и дал возможность самой научиться, за проблемы, в которые меня с головой затолкал и за те, от которых сберег. И, самое главное, за то, что все эти годы в меня абсолютно верил. Мне кажется, что очень многое, что случилось в моей жизни, моей профессиональной карьере, оно, конечно, благодаря этой вере случилось. Я не думала, что буду защищаться без него... Я крайне ему признательна. Добрая, светлая память и огромное человеческое спасибо. Спасибо всем большое за внимание. Спасибо!

Председатель диссертационного совета д-р хим. наук И. А. Григорьев:

– Теперь комиссия должна поработать, предлагается она в таком составе: В. М. Карпов, Т. В. Меженкова, К. Ю. Колтунов. Кто за эту комиссию? Согласие получено.

После перерыва на голосование.

Д-р хим. наук В. М. Карпов:

– Комиссия избрана для подсчета голосов при тайном голосовании по вопросу о присуждении Кандалинцевой Наталье Валерьевне учёной степени доктора химических наук. Состав комиссии: В. М. Карпов, Т. В. Меженкова, К. Ю. Колтунов.

Состав диссертационного совета утверждён в количестве 21 человека на период действия Номенклатуры специальностей научных работников, утверждённой приказом Минобрнауки России от 23.10.2017 г. № 1027.

Присутствовали на заседании 15 членов совета, в том числе по профилю рассматриваемой диссертации 13, роздано бюллетеней 15, осталось нерозданных бюллетеней 6, оказалось в урне бюллетеней 15.

Результаты голосования по вопросу о присуждении учёной степени доктора химических наук Кандалинцевой Наталье Валерьевне: «за» – 15, «против» – 0, недействительных бюллетеней – 0. Подписи членов комиссии. Всё. Спасибо.

Председатель диссертационного совета д-р хим. наук И. А. Григорьев:

– Просьба утвердить результаты голосования. Кто воздержался? Кто «против»? Единогласно. Наталья Валерьевна, от всей души поздравляю, совершенно великолепно и по качеству и по результатам защиты. Желаю дальнейших таких же успехов, а может и больше, чтобы всё было у вас гладко и, главное, здоровье было всегда!

Канд. хим. наук Н. В. Кандалинцева:

– Спасибо! Спасибо большое!

Ученый секретарь диссертационного совета д-р хим. наук О. А. Лузина:

– И ещё ваше внимание, нам нужно принять заключение диссертационного совета. Заключение рассылалось всем членам диссовета, и вы могли с ним ознакомиться. В нём содержатся все основные позиции, которые в нём должны быть, и написано о том, что на заседании 3 июля диссертационный совет принял решение присудить Кандалинцевой Наталье Валерьевне учёную степень доктора химических наук. Далее указано сколько «за», сколько «против» и подписи. Кто за то, чтобы принять это заключение? Кто «против»? Спасибо.

Председатель диссертационного совета
д-р хим. наук, профессор



Григорьев И. А.

Учёный секретарь диссертационного совета
д-р хим. наук

Лузина О. А.