

УТВЕРЖДАЮ

Ректор федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный педагогический университет»

д-р биол. наук, проф.  А.Д. Герасёв

«20» февраля 2020



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный педагогический университет»

по диссертационной работе Кандалинцевой Н.В.

«Гидрофильные халькогенсодержащие производные алкилированных фенолов:

синтез, свойства, антиокислительная и биологическая активность»,

представленной на соискание ученой степени доктора химических наук

по специальности 02.00.03 - Органическая химия

Диссертационная работа Н. В. Кандалинцевой «Гидрофильные халькогенсодержащие производные алкилированных фенолов: синтез, свойства, антиокислительная и биологическая активность» выполнена 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, и.о. заведующего кафедрой химии.

Тема докторской диссертации Н. В. Кандалинцевой утверждена 29 сентября 2010 г. на заседании Ученого совета НГПУ (протокол № 2). Научный консультант – доктор химических наук, профессор А.Е. Просенко.

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

По итогам обсуждения диссертационной работы принято следующее заключение:

Диссертационная работа Н.В. Кандалинцевой посвящена направленному синтезу гидрофильных форм серо-, селен- и теллурсодержащих алкилфенолов, изучению отдельных аспектов их реакционной способности, а также закономерностей влияния структуры на биоантиоксидантные свойства. Работа направлена на создание новых высокоэффективных и биодоступных агентов для защиты от окислительного стресса и терапии сопряженных с ним патологических процессов.

1. Актуальность работы

Окислительный стресс является важным патогенетическим фактором, ответственным за возникновение и развитие многочисленных патологических состояний и заболеваний, включая широко распространенные сердечно-сосудистые, онкологические, воспалительные, нейродегенеративные и эндокринные болезни. Для защиты от окислительного стресса, профилактики и лечения свободнорадикальных патологий используют природные и синтетические антиоксиданты. К числу наиболее эффективных из них относятся серосодержащие производные алкилированных фенолов, высокую антиокислительную активность которых связывают со способностью ингибировать окислительные процессы по различным путям – как по реакциям с активными радикалами, так и с пероксидами.

В настоящее время число используемых в медицинской практике антиоксидантов весьма ограничено, большинство из них обладает монофункциональным антиоксидантным действием, а так же гидрофобностью, что исключает их применение в инфузионной терапии острых свободнорадикальных патологий. Это обуславливает актуальность создания новых гидрофильных антиоксидантов с полифункциональной активностью, высокой биодоступностью и эффективностью протекторного действия при окислительном стрессе.

2. Цель работы

Цель диссертационной работы заключалась в создании нового поколения гидрофильных фенольных антиоксидантов с полифункциональным механизмом антиокислительного действия и обладающих комплексом ценных свойств для применения в различных областях биологии и медицины.

3. Связь диссертационной работы с планами научно-исследовательских работ

Диссертационная работа выполнялась в рамках комплексной университетской темы «Синтез и исследование полифункциональных фенольных антиоксидантов» (№ гос. рег. 01.200.209186) и направления научных исследований «Полифункциональные фенольные антиоксиданты и биологически активные вещества» (рег. в РОСРИД: АААА-А18-118091390005-1 (2018 г.) и АААА-А19-119111290030-8 (2019 г.)).

Исследования биологической активности синтезированных соединений проводились при поддержке грантов Российского фонда фундаментальных исследований: 01-04-49306-а «Исследование антиоксидантного действия парафункциональных производных фенолов», 03-04-06385-мас «Программа поддержки молодых ученых (для проекта 01-04-49306)», 05-04-48819 «Активация антиоксидант-отвечающего элемента новыми гидрофильными бифункциональными фенольными антиоксидантами», 09-04-00600-а «Регуляторная роль антиоксидант-респонсивного элемента при воспалении», 09-04-01376 «Метаболическая регуляция генерации активных форм кислорода и азота в митохондриях мозга, сердца и печени и защита от окислительного стресса», 11-04-00640 «Участие редокс-чувствительной сигнальной системы Nrf2/Keap1/ARE в дифференцировке, активации и апоптозе различных субпопуляций Т-лимфоцитов», 14-04-00551 «Участие активированных кислородных метаболитов и редокс-чувствительных сигнальных систем в развитии и персистенции гранулематозного воспаления», 16-54-00050 «Исследование антиоксидантных и регуляторных свойств новых водорастворимых фенольных соединений в биологических системах».

4. 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 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 период работы над диссертацией осуществлялось руководство научно-исследовательской деятельностью студентов и аспирантов. Под руководством соискателя была защищена кандидатская диссертация Олейник А. С.

5. Достоверность результатов исследования

Диссертационная работа базируется на актуальных достижениях химической науки, обширном теоретическом и экспериментальном материале; выполнена с привлечением комплекса современных методов синтеза и физико-химических методов исследования строения и свойств органических соединений. Достоверность полученных результатов и обоснованность научных положений и выводов не вызывают сомнения.

6. Соответствие формуле специальности

Диссертационная работа соответствует специальности 02.00.03 – Органическая химия: она посвящена направленному синтезу органических соединений с полезными свойствами и новыми структурами.

7. Научная новизна

Осуществлен синтез структурно-родственных рядов новых гидрофильных алкилфенолов – галогенидов S-(ω -(4(2)-гидроксиарил)алкил)изотиурония, S-(ω -(4(2)-гидроксиарил)алкил)тио- и Se-(ω -(4-гидроксиарил)алкил)селеносульфатов, ω -(4-гидроксиарил)алкансульфонатов натрия, а также ω -((4(2)-гидроксиарил)-алкилхалькогено)алкановых кислот и их солей. Впервые созданы библиотеки гидрофильных производных алкилированных фенолов, включающие десятки соединений, образующих структурно-родственные ряды с вариациями в строении отдельных фрагментов, – удобные объекты для изучения закономерностей изменения различных свойств в зависимости от строения.

Установлено, что при взаимодействии ω -(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидрокси-фенил)алканолов с концентрированными бром- и хлороводородными кислотами и тиомочевинной наряду с замещением алифатической ОН-группы протекает де-*трет*-бутилирование, что приводит к соответствующим галогенидам S-(ω -(4-гидроксифенил)алкил)изотиурония. Показано, что галогениды S-(3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)пропил)изотиурония под действием конц. HBr претерпевают полное де-*трет*-бутилирование, а в случае HCl процесс останавливается на стадии образования моно-*трет*-бутилзамещенного производного.

Изучено взаимодействие 3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)-1-галоген-пропанов с Na₂SeSO₃ в водно-спиртовом растворе, на этой основе предложены удобные методы синтеза ранее неизвестных Se-(ω -(4-гидроксиарил)алкил)селеносульфатов и соответствующих им диселенидов.

Осуществлен синтез ряда новых производных фенолов – бутил-(3-(3,5-диметокси-4-гидроксифенил)- и бутил-(3-(3,4,5-тригидроксифенил)пропил)сульфидов, 2-(3-(4-гидроксиарил)пропилтио)этан-1,1-диил-*бис*-диэтилфосфонатов, бутил-(3-(3-этокси-4-гидроксифенил)- и бутил-(3-(3,4-дигидроксифенил)пропил)селенидов, бис-(3-(4-гидроксиарил)пропил)селенидов и -диселенидов, бис-(3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)пропил)теллурида и -дителлурида, представляющих интерес в качестве потенциальных биологически активных веществ.

Предложен метод получения ω -(3-(4-гидроксиарил)пропилселено(теллуру)-алкановых кислот из соответствующих диселенидов (дителлуридов) с использованием тетрагидробората натрия и галогеналкановых кислот.

Впервые в различных модельных системах проведено системное сравнительное исследование противоокислительных свойств структурно-родственных рядов гидрофильных халькогенсодержащих производных алкилированных фенолов.

Созданы банки констант скоростей взаимодействия впервые синтезированных серо(селен)содержащих фенолов с пероксидными радикалами стирола, кумола и метилолеата, в том числе в водных средах.

Изучено влияние ω -((4-гидроксиарил)алкилтио(селено)алкановых кислот на разложение гидропероксида кумола в среде уксусной кислоты. Установлено, что для названных тиоалкановых кислот стехиометрия данного взаимодействия изменяется в зависимости от строения заместителя, содержащего атом серы.

Установлено влияние структурных факторов на способность гидрофильных тиоалкилфенолов ингибировать окисление липидных субстратов (в том числе выделенных липопротеинов) в различных условиях. Выявлена взаимосвязь между структурой гидрофильных фенолов и их противовоспалительной активностью; структурой и токсическими свойствами.

Синтезированы новые соединения, обладающие противовоспалительной, гипогликемической, гепатопротекторной, противоопухолевой, хондропротекторной и геропротекторной активностью, кардио- и радиопротекторными свойствами. Установлено, что для ряда синтезированных соединений фармакологически ценные свойства проявляются через влияние на геном клетки посредством активации системы Keap1/Nrf2/ARE.

Предложен новый эффективный индуктор системы Keap1/Nrf2/ARE.

Разработан новый способ экспресс-скрининга потенциальных антиоксидантов с использованием модели Cu^{2+} -индуцированного окисления выделенных липопротеинов низкой плотности.

8. Практическая значимость

Практическая значимость работы заключается в разработке эффективных методов синтеза широкого круга гидрофильных халькогенсодержащих фенольных соединений, обладающих полифункциональным механизмом антиокислительного действия и представляющих интерес в качестве биологически активных веществ.

Предложены новые удобные и эффективные пути синтеза ранее труднодоступных ω -(4-гидроксифенил)алкантиолов – тиоаналогов природных биологически активных веществ и ω -(3-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)алкантиолов – ключевых полупродуктов синтеза эффективных антиоксидантов. Существенно расширен синтетический потенциал солей S-(ω -(4-гидроксиарил)алкил)изотиурония – на их основе получены производные тиаалкилфенолов, дополнительно функционализированные в алкильном заместителе атомами галогена, гидроксильными и метилен-*бис*-диэтилфосфонатными группами, в ароматическом ядре – атомами брома, метокси- и гидроксизаместителями.

Предложены удобные и эффективные методы получения органических селеносульфатов и диселенидов, исходя из соответствующих галогеналканов с использованием сульфита натрия и элементарного селена. Показаны возможности использования бис-(ω -(4-гидроксиарил)алкил)диселенидов в качестве синтонов для получения селенидов различного строения.

Предложен метод синтеза бис-(3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)пропил)-дителлурида – удобного синтона для получения различных теллуроалкилфенолов.

Предложен метод получения ω -(3-(4-гидроксиарил)пропилселено)алкановых кислот из соответствующих диселенидов. Показана его эффективность для синтеза аналогичных теллуросодержащих соединений.

Установлены закономерности влияния структуры гидрофильных тиоалкилфенолов на их антирадикальные свойства, способность ингибировать окисление олеатов в различных условиях и Cu^{2+} (Fe^{2+})-индуцированное окисление выделенных липопротеинов, а так же на токсические свойства *in vitro* и *in vivo* и противовоспалительную активность *in vivo*. Показано, что найденные закономерности могут быть использованы для прогноза свойств вновь синтезированных соединений, а, соответственно, и в молекулярном дизайне и направленном синтезе новых соединений с определенной активностью.

Предложены новые агенты, обладающие выраженной противовоспалительной, гипогликемической, гепатопротекторной, противоопухолевой и геропротекторной активностью, кардиопротекторными и радиозащитными свойствами.

9. Публикации по теме исследования

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.

Результаты работы Н.В. Кандалинцевой рекомендуется использовать в научной и практической деятельности Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН, Института химической кинетики и горения им В. В. Воеводского СО РАН, Иркутского института химии им. А. Е. Фаворского СО РАН, Института химии Коми НЦ УрО РАН, Института органической химии им. Н. Д. Зелинского РАН, Института элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН, Института биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН, Института биофизики СО РАН, ФИЦ химической физики им. Н.Н. Семенова РАН, Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, ФИЦ фундаментальной и трансляционной медицины, НИИ фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д. Гольдберга, НИИ химии антиоксидантов Новосибирского государственного педагогического университета, кафедры химии Тюменского государственного медицинского университета, и иных организаций, работающих в области синтетической органической химии, химии антиоксидантов и медицинской химии.

Диссертационная работа Кандалинцевой Натальи Валерьевны на тему «Гидрофильные халькогенсодержащие производные алкилированных фенолов: синтез, свойства, антиокислительная и биологическая активность» обладает несомненной научной новизной, выводы обоснованы и имеют теоретическое и практическое значение. В работе методами направленного органического синтеза решена фундаментальная научная проблема создания новых высокоэффективных и биодоступных агентов для защиты от окислительного стресса и терапии сопряженных с ним патологических процессов. По новизне и актуальности полученных результатов, научно-методическому уровню и практической значимости диссертация Кандалинцевой Н.В. отвечает всем требованиям ВАК (п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» утв. Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия.

Учитывая вышесказанное, а так же научный уровень Кандалинцевой Н.В., способность самостоятельно решать сложные научные проблемы, ставить сотрудникам научные задачи, диссертация Кандалинцевой Натальи Валерьевны на тему «Гидрофильные халькогенсодержащие производные алкилированных фенолов: синтез, свойства, антиокислительная и биологическая активность» рекомендуется к защите по специальности 02.00.03 – Органическая химия.

Заключение принято на открытом заседании кафедры химии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный педагогический университет».

Присутствовало на заседании 32 чел., в том числе 9 кандидатов наук и 6 докторов наук, 1 член-корреспондент РАН. Результаты голосования: «за» - единогласно, протокол № 7 от «20» февраля 2020 г.

Председатель:

проректор по научной работе ФГБОУ ВО «НГПУ»

д-р филос. наук, проф.



Б. О. Майер

Секретарь:

заместитель директора ИЕСЭН ФГБОУ ВО «НГПУ», канд. хим. наук, доцент кафедры химии



А.С. Хомченко