

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

на диссертационную работу Иволгиной Виктории Александровны «Физико-химическое исследование состава, строения и антиоксидантной активности гетероароматических тиамидов и продуктов их взаимодействия с молекулярным иодом», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.4. – Физическая химия

Актуальность и новизна исследования

Диссертационная работа Иволгиной В.А. посвящена актуальной проблеме современной физической химии и медицинской химии – поиску и комплексному исследованию новых потенциальных тиреостатических препаратов на основе гетероароматических тиамидов. Заболевания щитовидной железы, связанные с гиперпродукцией тиреоидных гормонов, остаются широко распространенными в клинической практике. Существующие препараты (производные имидазола и тиаурацила) нередко вызывают побочные эффекты, что стимулирует дизайн альтернативных соединений с улучшенными свойствами.

Диссертантом обоснованно выбран комплексный физико-химический подход к исследованию перспективных соединений: изучение взаимодействия с молекулярным иодом (ключевой этап антитиреоидного действия), оценка антиоксидантной активности, протолитических свойств и способности связываться с транспортным белком альбумином. Такой систематический подход позволяет не только выявить потенциально активные соединения, но и установить закономерности влияния структуры на целевые свойства гетероароматических тиамидов различных классов (тиазолидина, тиадиазола, триазола, оксадиазола, триазина, гликольбурила и пиримидина).

Актуальность настоящей работы не вызывает сомнений.

Новизна исследования не вызывает сомнений. Впервые проведено систематическое изучение взаимодействия с иодом широкого ряда тиамидов различных классов. Впервые выделены и охарактеризованы методом РСА новые йодсодержащие аддукты и дисульфид. Установлены центры связывания тиамидов с бычьим сывороточным альбумином. Показано влияние протолитических характеристик на антиоксидантную активность. Разработаны новые методики количественного определения тиамидов спектрофотометрическим и электрофоретическим методами, апробированные на модельных биологических объектах.

Значимость полученных результатов

Диссертационное исследование обладает теоретической и практической значимостью. Теоретическая значимость заключается в установлении закономерностей влияния природы гетероцикла, типа заместителей и

количества тионных групп на реакционную способность тиамидов по отношению к молекулярному иоду и их антиоксидантные свойства. Полученные данные о строении и термической стабильности йодсодержащих аддуктов расширяют фундаментальные представления о межмолекулярных взаимодействиях и комплексообразовании молекулярного иода с тиамидами.

Практическая значимость работы подтверждается разработкой простых, чувствительных и экспрессных методик идентификации и количественного определения тиамидов (кинетическая спектрофотометрия с ДФПГ, КЗЭ), которые могут найти применение в биофармацевтическом анализе и скрининге потенциальных лекарственных препаратов. Апробация методик на модельной биологической жидкости (моча) демонстрирует их прикладной потенциал. Ряд соединений с высокой антиоксидантной активностью (I, II, XIV) рекомендованы для дальнейших биологических испытаний в качестве перспективных тиреостатиков.

Структура и объём диссертации. Диссертация изложена на 133 страницах, состоит из титульного листа, списка сокращений, оглавления, введения, трех глав, выводов и списка литературы (200 ссылок), содержит 37 рисунков и 13 таблиц.

Во **Введении** автор обосновывает актуальность работы, обозначает ее цель, формулирует научную новизну и практическую значимость работы, личный вклад и положения, выносимые на защиту, приводит перечень конференций, на которых апробированы результаты работы, список научных публикаций, в которых изложены основные научные результаты диссертации, пункты соответствия специальности 1.4.4. – «Физическая химия» для данной диссертационной работы, информацию о структуре и объеме диссертации.

Литературный обзор (глава 1) состоит из 6 основных блоков. В разделах 1.1–1.2 систематизированы данные о синтезе гормонов щитовидной железы, препаратах антитиреоидного действия и структурном многообразии комплексов гетероциклических тиамидов с йодом, особенностях их взаимодействия, а также классификации йодсодержащих комплексов. Раздел 1.3 содержит данные о связывающей способности антитиреоидных препаратов по отношению к сывороточному альбумину. В разделах 1.4–1.5 систематизированы данные об антирадикальной активности соединений, а также других фармакологических свойствах гетероциклических тиамидов. Раздел 1.6 посвящен методам идентификации потенциальных тиреостатиков.

В **Экспериментальной части** (глава 2) указано оборудование, на котором проводились исследования, приведены ссылки на литературу с описанием методик, в соответствии с которыми проводились физико-химические

исследования. объекты исследования с указанием их характеристик (разделы 2.1 – 2.2). В разделе 2.3 приведен синтез новых соединений, указан выход продуктов, сигналы протонов и углеродов ЯМР ^1H и ^{13}C -спектров, а также данные ИК-спектроскопии. В разделах 2.4–2.5 описаны методики, в соответствии с которыми проводились потенциометрическое и спектрофотометрическое определение взаимодействия соединений с йодом, а также расчетные формулы. Указание кристаллографических характеристик продуктов и масс-спектрометрический анализ дисульфида приведен в разделе 2.6. Детально описаны методики определения констант связывания тиамидов с альбумином, протолитических, антиоксидантных свойств и электрофоретической подвижности (разделы 2.7–2.10).

Обсуждение результатов (глава 3) состоит из 6 разделов. В разделе 3.1 систематизирована информация о взаимодействии гетероциклических тиамидов с молекулярным йодом в полярных и слабополярных средах, приведены данные о степени протекания реакции, констант устойчивости, длины волн образующихся КПЗ с йодом. Охарактеризованы кристаллические структуры продуктов взаимодействия тиамидов с йодом: дисульфида, незаряженных аддуктов, приведены данные спектроскопии КР для них. Описано термическое поведение аддуктов при ТГ/ДСК анализе.

В разделе 3.2 приведены и проанализированы данные констант связывания в системе «тиамид–БСА» при длинах волн возбуждения 280 и 295 нм. Раздел 3.3 посвящен протолитическим свойствам соединений. Охарактеризованы кислотно-основные свойства соединений, приведены константы диссоциации в водно-этанольной среде. В разделе 3.4 исследованы антирадикальные свойства тиамидов, приведены константы скорости реакции в этаноле и ацетонитриле, проведена связь антиоксидантных и протолитических свойств. В разделах 3.5–3.6 приведены методы определения тиамидов кинетическим спектрофотометрическим и КЗЭ методами. Представлены данные по электрофоретическим подвижностям тиамидов и определение 5-меркапто-3-фенил-1,3,4-тиадиазол-2-тиолата калия и 4-амино-5-(фуран-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-тиона *in vitro*.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, их достоверность и новизна

Диссертационная работа Иволгиной Виктории Александровны представляет собой завершенное исследование, выполненное на высоком научно-методическом уровне. Представленные в работе результаты обладают высокой степенью достоверности, которая обеспечена применением современных взаимодополняющих физико-химических методов: УФ-видимой, ИК-, КР-, ЯМР-и флуоресцентной спектроскопии, потенциометрии, РСА,

термогравиметрии (ТГА/ДСК/МС), а также капиллярного зонного электрофореза.

Научные положения, сформулированные в работе, логично вытекают из экспериментальных результатов и являются обоснованными. Ключевые выводы работы, касающиеся влияния полярности среды на тип взаимодействия тиамидов с йодом, обнаружения нового типа координации молекулы иода в аддуктах 2-тиоксо-5-(3,4,5-триметоксибензилиден)тиазолидин-4-она, а также установления взаимосвязи между кислотными свойствами тиамидов и их антирадикальной активностью, являются новыми и вносят вклад в развитие физической химии гетероциклических соединений.

По диссертационной работе у оппонента имеется ряд замечаний и вопросов:

1. На рис. 23 стр. 75 нет обозначений для спектров 2–8. При этом кривые 1 и 9 – это одно и то же? Если да, то почему они отличаются по интенсивности для одной и той же концентрации (или концентрации отличны)? Наблюдали ли изобестические точки на спектрах при взаимодействии реагентов с I_2 ?
2. Таблица 6 стр. 75. Почему исходные соединения (тиамиды) и их КПЗ с I_2 имеют практически одни и те же полосы поглощения (в пределах ошибки определения λ до 3 нм) за исключением соединения **I**: в случае VI это 245 и 247 (КПЗ) нм, в случае VII – 285 и 286 (КПЗ) нм, в случае X – 296 и 298 (КПЗ) нм? В случае IX его КПЗ вообще поглощает при одних и тех же длинах волн: 287 и 402, а полоса 510 нм, как указывает автор, относится к I_2 . Возможно, 510 нм в КПЗ – это поглощение свободного I_2 ? Как это объяснить и насколько информативно использование спектров поглощения, если оптические спектры накладываются друг на друга так сильно??
3. Рисунок 35 стр. 101. Почему базовая линия на спектрах поглощения не ноль? Куда уходят спектры в видимой области?
4. В работе показано, что в водно-этанольной среде для большинства тиамидов происходит окисление (одно- или многоэлектронное), а в хлороформе – образование КПЗ. Чем обусловлено влияние полярности среды на тип реакции (окисление или комплексообразование)? Каковы термодинамические предпосылки этого эффекта?
5. В работе установлено, что более выраженные кислотные свойства тиамидов способствуют более высокой антирадикальной активности. Обсуждается ли возможность реализации механизма SPLET (последовательный перенос электрона с потерей протона) или SET-PT (перенос электрона с последующим переносом протона) параллельно с механизмом HAT? Насколько корректно сравнение констант скоростей в этаноле с добавлением уксусной кислоты и в апротонном ацетонитриле?
6. Показано, что аддукт **XVIII** (состав 2:1) более термически стабилен, чем аддукт **XVII** (1:1). Это связано с более прочным удержанием молекулы I_2 в

кристаллической решетке двумя молекулами тиамида (как указано в тексте) или же с различной энергией галогенной связи?

В тексте диссертации встречаются стилистические и грамматические погрешности (например, «ван-дер-ваальсовы взаимодействия» пишутся со строчной буквы), опечатки. В таблицах и на рисунках не всегда четко расшифрованы обозначения (например, в таблицах 5 и 6 автореферата отсутствуют заголовки для столбцов с параметрами градуировочных графиков), а часть спектральных данных (ЯМР, ИК) приведена без указания условий регистрации.

Высказанные замечания носят частный характер и не влияют на основное содержание диссертационного исследования, достоверность его результатов и выводов.

Диссертация соответствует паспорту специальности 1.4.4 – Физическая химия (пункты 1, 5, 9). Основные результаты работы опубликованы в 5 статьях в рецензируемых журналах, индексируемых в Scopus и Web of Science (все относятся к категории K1), и апробированы на представительных российских и международных конференциях.

Автореферат полно отражает основное содержание диссертационной работы.

Заключение о соответствии диссертации установленным критериям

Диссертационная работа Иволгиной Виктории Александровны является завершённой научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задачи, имеющей существенное значение для физической химии гетероциклических соединений и медицинской химии. По своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, объёму экспериментальных исследований и обоснованности выводов диссертационная работа Иволгиной Виктории Александровны **«Физико-химическое исследование состава, строения и антиоксидантной активности гетероароматических тиамидов и продуктов их взаимодействия с молекулярным иодом»** соответствует паспорту специальности 1.4.4. – Физическая химия (химические науки) и критериям, которым должны отвечать диссертации на соискание учёных степеней кандидата наук Южного федерального университета, установленным разделом 2 «Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Южный федеральный университет»» (в действующей редакции), а её автор, **Иволгина Виктория Александровна**, заслуживает присуждения ученой степени кандидата

химических наук по специальности 1.4.4. – Физическая химия (химические науки).

Официальный оппонент Лукова Галина Викторовна,
доктор химических наук (специальность 02.00.04 — физическая химия),
ведущий научный сотрудник Лаборатории органической и
супрамолекулярной фотохимии, Отдел нанофотоники, ФИЦ ПХФ и МХ
РАН

Адрес: 142432, г. Черноголовка, пр-т Академика Семенова, д. 1.

Телефон: +7(496)5227244. Электронная почта: gloukova@mail.ru

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Федеральный исследовательский центр проблем химической физики и
медицинской химии Российской академии наук (ФИЦ ПХФ и МХ РАН).

Адрес: 142432, Московская обл., г. Черноголовка, проспект Академика
Семенова, д. 1. Контактный телефон организации: +7(496)5224474. E-mail:
office@icp.ac.ru. Адрес сайта организации: <https://icp-ras.ru>.

Даю согласие на обработку персональных данных

15 сентября 2026 г.



Подпись в.н.с., д.х.н. Г.В. Луковой удостоверяю

Ученый секретарь ФИЦ ПХФ и МХ РАН, д.х.н. / Б.Л. Психа

