

Отзыв

официального оппонента на диссертационную работу

Иволгиной Виктории Александровны

«Физико-химическое исследование состава, строения и антиоксидантной активности гетероароматических тиаамидов и продуктов их взаимодействия с молекулярным иодом»,

представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.4. Физическая химия (химические науки)

Актуальность темы исследования связана со спецификой изучения структурных, термических и спектральных характеристик гетероароматических амидов и продуктов их взаимодействия с йодом. Необходимость поиска новых соединений с потенциальной антитиреоидной, антиоксидантной и иной физиологической активностью неоспорима, но она невозможна без установления взаимосвязи между химическим строением исследуемых веществ, их реакционной способностью и фармакологически значимыми свойствами.

Объектами исследования выступают гетероциклические соединения, содержащие атомы азота и серы, представляющие значительный интерес для современной медицинской химии благодаря широким возможностям структурной модификации и перспективности использования при создании библиотек потенциально физиологически активных веществ. Особую значимость представляет установление зависимости между строением гетероароматических тиаамидов и их реакционной способностью по отношению к молекулярному иоду в полярных и неполярных средах. Стабильные и направленные нековалентные взаимодействия в таких йодных комплексах могут определять предпочтительные направления химических превращений и служить основой для рационального конструирования новых соединений с антитиреоидным действием.

Таким образом, исследование взаимосвязи между строением

гетероароматических тиамидов, их реакционной способностью по отношению к молекулярному иоду, устойчивостью иодсодержащих комплексов и способностью взаимодействовать с белками плазмы крови является актуальной задачей, имеющей значение для направленного поиска и разработки новых потенциальных лекарственных соединений.

Объем и структура работы Диссертация состоит из введения, трех глав, заключения, глоссария, списка литературы. Работа изложена на 131 странице, включая 37 рисунков, 13 таблиц. Список цитируемой литературы содержит 188 наименований.

Во введении работы обсуждаются основные вопросы, касающиеся раскрытия актуальности темы, степени ее разработанности. Формулируется цель и задачи работы, направленные на разностороннее изучение структурных, оптических, термических свойств как самих тиамидов, так и продуктов их взаимодействия с йодом. Формулируется научная новизна работы, ее практическая значимость и достоверность. Обсуждается методологическая основа проводимых структурных и аналитических исследований, формулируются положения, выносимые на защиту.

Первая глава посвящена литературному обзору имеющихся данных о гормонах щитовидной железы, методам их корректировки, их метаболизму и степени участия молекулярного йода в этих процессах. Обсуждаются данные об основных гетероароматических тиамидах в контексте их взаимодействия с йодом, термических и фармакологических свойств. Обсуждаются данные по антиоксидантной активности тиреостатиков и их способности к связыванию с сывороточными альбуминами.

Вторая глава содержит в себе описание используемых химических реактивов и растворителей, методик синтеза объектов исследования и обобщение основных их свойств. Структурная характеристика полученных в ходе синтеза соединений для кристаллических продуктов проводилась методами рентгеноструктурного анализа, причем структурные и кристаллографические характеристики полученных

соединений достаточно полно отражены в работе. С точки зрения используемых методов исследования в данной главе отражены, помимо описанных выше, методы термического анализа и масс-спектропии высокого разрешения. Аналитические методики включали в себя потенциометрическое титрование, капиллярно-электрофоретические и спектрофотометрические определения.

В третьей главе обобщаются особенности взаимодействия гетероароматических тиамидов с йодом в средах различной полярности, а также их связывание с бычьим сывороточным альбумином. Отдельное внимание в работе уделено обсуждению анализа антиоксидантной активности и протолитических свойств тиамидов. В завершении главы 3 приведены данные по разработке и валидации предлагаемых аналитических методик определения тиамидов с использованием кинетических спектрофотометрических и электрофоретических методов. Приведенные характеристики диапазонов обнаружения, стандартных отклонений, коэффициентов корреляции позволяет охарактеризовать методики как эффективные и потенциально адаптируемые к клинической практике. Шаг в этом направлении был сделан автором при определении тиамидов в условиях *in vitro* в моче здоровых людей.

В заключении работы сформулированы основные её результаты и выводы, заключающиеся во всестороннем исследовании физико-химии взаимодействия гетероциклических тиамидов с йодом и альбумином и последующем практическом применении полученных знаний об этих процессах для аналитического обнаружения тиамидов и дизайна на их основе новых препаратов тиреостатического действия.

Научная новизна работы заключена в приоритете изучения реакций взаимодействия гетероароматических тиамидов (тиазолидина, тиадиазола, триазола, оксадиазола, триазина, гликольбурилы и пиримидина) с молекулярным йодом с учетом полярности реакционной среды. Впервые автором работы были получены и структурно охарактеризованы новые кристаллические структуры

(дисульфид 5,5'-дисульфандиилбис(3-фенил-1,3,4-тиадиазол-2(3Н)-тион), аддукты 4-амино-5-(фуран-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-тиона и 2-тиоксо-5-(3,4,5-триметоксибензилиден)тиазолидин-4-она с иодом), установлены центры связывания тиаамидов с молекулой бычьего сывороточного альбумина, а также установлено влияние протолитических характеристик некоторых тиаамидов на антиоксидантную активность.

Научная и практическая значимость работы состоит в разработке практически значимых методик электрофоретического и кинетического спектрофотометрического определения ряда тиаамидов, в том числе в условиях *in vitro* в условиях, приближенных к клиническим (в моче здорового человека). Предложенные методики характеризуются достаточно низкими пределами обнаружения (в пределе до $1,1 \cdot 10^6$ М). Сформулированы рекомендации для тестирования потенциального тиреостатического действия следующих соединений: 5-меркапто-3-фенил-1,3,4-тиадиазол-2-тиолата калия, 5-амино-1,3,4-тиадиазол-2(3Н)-тиона и пиримидин-2,4(1Н,3Н)-дитиона.

Достоверность результатов и обоснованность защищаемых положений достигается с одной стороны, использованием целого комплекса современных экспериментальных методов, направленных на изучение структуры и методов обнаружения исследуемых соединений. Среди таких методов стоит выделить: методы рентгеноструктурного анализа, спектрофотометрические и термические методы исследования. Комплексное применение указанных методов дает возможность получить более полное представление о закономерностях взаимодействия тиаамидов с иодом. С другой стороны, аналитические методики, предложенные в работе, также носят комплексный характер и затрагивают несколько подходов от спектрофотометрического до капиллярного электрофоретического методов. Представленные в работе данные по пределам обнаружения, относительным стандартным отклонениям и параметрам градуировочных графиков выглядят достаточными для подтверждения

сформулированных в работе выводов.

Оценка содержания и оформления диссертации

Диссертация является завершенной научно-квалификационной работой, соответствует критериям и требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук. Текст работы обладает внутренним единством, тема работы, цели, задачи и защищаемые положения согласованы между собой. Новые научные результаты и положения четко сформулированы и отражают личный вклад автора диссертации в науку. Автореферат в полной мере отражает содержание диссертационной работы.

При анализе текстов автореферата и диссертации были сформулированы следующие замечания:

1. В литературном обзоре под рисунками, взятыми без редакции из литературных источников, отсутствуют ссылки на них в явном виде. Это затрудняет восприятие того, что было подготовлено автором в качестве обобщения на базе литературных источников, а что было взято напрямую из источников без изменений. Прямое копирование иллюстративного материала без его переработки, в целом, обычно не приветствуется.

2. В работе присутствует ряд опечаток, таких как: ассиметричных анионов (стр. 20), квадратно волновой вольтамперометрии (стр. 42), антитериоидного действия (стр. 43), Renishau inVia (стр. 50).

3. В русскоязычной литературе преимущественным стандартом записи единицы измерения "микрометр" является "мкм", а не "1 – 20 μM ", как присутствует в работе (стр. 42).

4. На рисунках, иллюстрирующих кристаллическую упаковку исследуемых соединений, например, рис. 27, отсутствует цветовая легенда атомов, что затрудняет восприятие.

5. По тексту работы предпочтительным является единство используемой терминологии. Например, лучше избегать одновременного использования терминов

"рамановская спектроскопия" и "спектроскопия КР", при этом последняя исторически более распространена именно в русскоязычных работах.

6. На рис. 29 в эллипсоидах тепловых колебаний изображена только структура XVII, а структура XVIII отражена без них. Не совсем понятна такая отличающаяся форма представления данных в пределах одного рисунка.

7. Рисунок 30, иллюстрирующий термический анализ с масс-спектрометрической регистрацией продуктов реакции, достаточно сложен для восприятия, так как непонятно, к каким характеристическим участкам каких кривых относятся приведенные на рисунке значения температур. Обращает на себя внимание температурная область до 70 градусов, в пределах которой не наблюдается выраженной потери массы или пиков на кривой ионного тока, однако при этом наблюдаются выраженные эффекты на кривой ДСК. Причем эти эффекты систематически повторяются в этой температурной области для разных аддуктов (рис. 30, 32, 33). С чем они связаны?

8. В списке литературы содержатся дублирующие друг друга источники, в частности 170, 183 и 186.

Указанные замечания не снижают общей ценности работы и не влияют на её общую положительную оценку. Диссертация представляет собой законченную научно-квалификационную работу, обладающую методической, теоретической и практической значимостью. Результаты работы достаточно в достаточной степени опубликованы в 5 публикациях и обсуждались на пяти конференциях различного уровня.

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).

Согласна на включение моих персональных данных в аттестационное дело, их дальнейшую обработку и размещение в информационно-коммуникационной сети «Интернет».

Официальный оппонент:

Юшина Ирина Дмитриевна



Кандидат химических наук (специальность 02.00.04 – физическая химия), научный сотрудник Лаборатории многомасштабного моделирования многокомпонентных функциональных материалов Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный университет (национальный исследовательский университет)»

Email: iushinaid@susu.ru

25.09.2026

Наименование организации: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный университет (национальный исследовательский университет)»

Адрес организации: 454080, г. Челябинск, пр. Ленина 76

Телефон: 8-351-267-99-00

<https://www.susu.ru/ru>

e-mail: info@susu.ru



ВЕРНО

Ведущий документовед
О.В. Брюхова

