

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Грачева Д.И. «Взаимодействие нитрозильных комплексов гемового и негемового железа с активными формами кислорода и азота» (1.5.2 – биофизика)

Актуальность работы. В 2024 году исполнилось 80 лет с того момента, как в Казанском государственном университете Евгений Константинович Завойский (1907–1976) обнаружил физическое явление, которое в дальнейшем было зарегистрировано в Государственном реестре научных открытий СССР под № 85 с приоритетом от 12 июля 1944 года как «Явление Электронного Парамагнитного Резонанса (ЭПР)». Особый интерес у физиков и химиков всегда вызывали цепные свободно радикальные реакции. Впервые *цепные реакции в химии* были открыты в 1913 г. немецким физико-химиком Максом Боденштейном (1871–1942). Он был первым человеком, сформулировавшим идею существования *цепной реакции*. Согласно его определению *цепная реакция в химии – это реакция, в ходе которой исходные вещества вступают в цепь превращений с участием промежуточных активных частиц (интермедиатов) и их регенерацией в каждом элементарном акте реакции*. Последующее открытие разветвленных цепных реакций было осуществлено в 1926–1927 гг. российским физиком, ставшим химиком, Николаем Николаевичем Семеновым (1896–1986). Он внес существенный вклад в создание *теории разветвленных цепных реакций*. Это научное достижение Н.Н. Семенова было отмечено Нобелевской премией по химии (1956) вместе с британским физико-химиком сэром Сирилом Норманном Хиншелвудом (1897–1967). Уже в силу этих обстоятельств работа Грачева Дмитрия Ивановича, который продолжил исследования соединений ($\cdot\text{NO}$ и $\cdot\text{O}_2$), способных к цепным свободно радикальным реакциям, находится в первом ряду по актуальности среди всех современных физико-химических работ.

Степень разработанности темы в мировой литературе. Общее количество публикаций, посвященных ДНКЖ (DNIC) и размещенных в библиотеке **Pubmed**, с 1979 по 2025 гг. составляет более 500 результатов. Несколько сотен работ принадлежит российским исследователям, что свидетельствует о важном вкладе отечественных исследователей в решение этой проблемы. Однако нельзя забывать о том, что к мононитрозильным и динитрозильным комплексам железа мировое сообщество шло на протяжении, по крайней мере, 30 лет. Докторская диссертация А.Ф. Ванина – одного из мировых лидеров исследования проблемы ДНКЖ была посвящена комплексам негемового железа с NO (1979): Ванин А.Ф. «Нитрозильные комплексы негемового железа в тканях животных и микроорганизмах»: диссертация ... доктора биологических наук : 03.00.02. – Москва, 1979. – 449 с.

Грачев Дмитрий Иванович под руководством Рууге Энно Куставича (1935–2024) и Шумаева Константина Борисовича (р.1964) продолжил исследования взаимодействия нитрозильных комплексов гемового и негемового железа с активными формами кислорода и азота.

Целью исследования Грачева Д.И. явилось изучение механизмов взаимодействия ДНКЖ, в том числе связанных с гемоглобином, и нитрозилированных по гемовому железу гемопротеинов с активными формами кислорода, азота и галогенов, а также редокс-реакций с участием гемоглобина.

Для достижения поставленной цели диссертантом были сформулированы задачи:

1. Сравнить физико-химические характеристики мембран эритроцитов пациентов с различными клинико-диагностическими параметрами крови.
2. Изучить взаимодействие нитрозилированного гемоглобина с активными формами азота, кислорода и галогенов в суспензии эритроцитов человека и в модельных реакционных системах.

3. Получить экспериментальные данные о наличии или отсутствии антиоксидантного действия низкомолекулярных и белковых ДНКЖ при взаимодействии с различными прооксидантными соединениями.
4. Изучить роль ДНКЖ, в том числе связанных с гемоглобином, в предотвращении окислительного стресса, вызываемого реакциями органических гидропероксидов с гемовым железом гемоглобина и цитохрома с.
5. Определить кинетические параметры перекисного окисления липопротеинов низкой плотности и липосом.
6. Исследовать механизмы антиоксидантного действия нитроксила при взаимодействии с оксоферрильными и мет-формами гемопротеинов и роль этого процесса в окислительном стрессе.

Положения, выносимые на защиту

1. Микровязкость мембран эритроцитов достоверно различается в зависимости от коэффициента анизотропии эритроцитов, а также в присутствии и в отсутствие гипохлорита

2. В ходе индуцированного гипохлоритом гемолиза эритроцитов происходит разрушение динитрозильных комплексов железа, связанных с глутатионом и гемоглобином.

3. Динитрозильные комплексы железа, связанные с глутатионом и гемоглобином, нейтрализуют активные формы азота и кислорода.

4. Динитрозильные комплексы железа с тиол-содержащими лигандами перехватывают свободные радикалы, образующиеся при взаимодействии гемопротеинов с модельным органическим гидропероксидом (гидропероксидом трет-бутила).

5. Динитрозильные комплексы железа ингибируют свободнорадикальное окисление липопротеинов низкой плотности и липосом, причем наибольшей эффективностью обладают комплексы с глутатионовыми лигандами.

6. Под действием нитроксила (HNO) происходит восстановительное нитрозилирование прооксидантных оксоферрильных и мет-форм гемового железа гемоглобина и миоглобина.

В главе заключение кратко подведены итоги диссертационной работы. В этом разделе диссертации существенно дополнены и расширены данные об антиоксидантном и антирадикальном действии комплексов NO с гемовым и негемовым железом. Проведенные исследования позволяют подтвердить ранее высказанные гипотезы о механизмах антиоксидантного действия NO-содержащих комплексов железа и обосновать возможное использование изучаемых комплексов как перспективных фармакологических средств с учетом возможных ограничений и побочных эффектов.

Положения, выносимые на защиту, выводы и заключение, представленное в конце диссертационной работы, не повторяют друг друга, и, в то же время не противоречат друг другу по смыслу. Это свидетельствует о том, что диссертант свободно владеет материалом, он может его обсуждать, исходя из разных позиций.

По теме диссертационной работы опубликовано 4 статьи в журналах, индексируемых в Web of Science, Scopus, RSCI, а также 3 статьи в иных рецензируемых научных изданиях. Результаты работы были представлены на 11 всероссийских и международных научных конференциях. Автореферат написан хорошим литературным языком. Он легко читается. Диссертационная работа изложена на 142 страницах машинописного текста. Она иллюстрирована 4 таблицами и 39 рисунками. В список литературы вошли 240 работ. На основании анализа диссертации и

автореферата Грачева Дмитрия Ивановича можно заключить, что они полностью отвечает всем требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата физико-математических наук по специальности – 1.5.2 – Биофизика, а сам соискатель – Грачев Дмитрий Иванович, заслуживает присуждения ему указанной выше ученой степени.

Реутов Валентин Палладиевич, доктор биологических наук, специальность 03.00.13 – «Физиология», 03.00.02 – «Биофизика», Ведущий научный сотрудник ФГБНУ Института высшей нервной деятельности и нейрофизиологии Российской Академии Наук, (ИВНД и НФ РАН), ул. Бутлерова, 5а, Москва, 115569, Россия

Телефон: 8-909-659-75-02. E-mail: valentinreutov@mail.ru Телефон: (495) 334-70-00 (секретариат, дирекция), факс (499) 743-00-56 E-mail: admin@ihna.ru Сайт ИВНД и НФ РАН: <http://www.ihna.ru>