

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 212.101.16, СОЗДАННОГО
НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «КУБАНСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ» МИНИСТЕРСТВА НАУКИ И ВЫСШЕГО
ОБРАЗОВАНИЯ РФ, ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ
ДОКТОРА НАУК

аттестационное дело № _____

Решение диссертационного совета от 05.12.2019 № 11

о присуждении Ивановой Алле Владимировне, гражданке Российской Федерации, ученой степени доктора химических наук.

Диссертация "Потенциометрия в исследовании антиоксидантных и антирадикальных свойств веществ " по специальности 02.00.02 – аналитическая химия (химические науки) принята к защите 15 июля 2019 г., протокол № 7, диссертационным советом Д 212.101.16, созданным на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Кубанский государственный университет" Министерства науки и высшего образования РФ, 350040, г. Краснодар, ул. Ставропольская, 149, приказ о создании № 420-368 от 14.03.2008 г, о подтверждении полномочий № 714/НК от 02.11.2012 г.

Соискатель, Иванова Алла Владимировна, 1971 года рождения, диссертацию на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.02 – аналитическая химия "Разовые толстоплёночные модифицированные графитовые электроды в инверсионной вольтамперометрии" защитила в 1997 году в диссертационном совете, созданном на базе Уральского государственного технического университета (ныне ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина»). В настоящее время работает доцентом в ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина» Министерства науки и высшего образования РФ.

Диссертация выполнена на кафедре аналитической химии Химико-технологического института ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина» Министерства науки и высшего образования РФ.

Научный консультант – доктор химических наук, профессор, Брайнина Хьена Залмановна, ФГБОУ ВО «Уральский государственный экономический

университет», Научно-инновационный центр сенсорных технологий, главный научный сотрудник.

Официальные оппоненты:

Майстренко Валерий Николаевич - член-корреспондент АНБ, доктор химических наук, профессор, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный университет», Химический факультет, заведующий кафедрой аналитической химии.

Кулапина Елена Григорьевна - доктор химических наук, профессор, ФГБОУ ВО «Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского», Институт химии, профессор кафедры аналитической химии и химической экологии.

Зиятдинова Гузель Камилевна - доктор химических наук, доцент, ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Химический институт имени А.М. Бутлерова, профессор кафедры аналитической химии, дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация – **Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Томский политехнический университет»** (г. Томск) в своем положительном отзыве, подписанном Коротковой Еленой Ивановной, доктором химических наук, доцентом, заведующей кафедрой – руководителем отделения Химической инженерии Инженерной школы природных ресурсов на правах кафедры, указала, что диссертационная работа по актуальности решаемых проблем, новизне, объему проведенных исследований, по уровню их обсуждения, научной и практической значимости соответствует требованиям «Положения о присуждении ученых степеней» (Постановление Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. №842 «О порядке присуждения ученых степеней»), предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора химических наук по специальности 02.00.02 – аналитическая химия.

Соискатель имеет 175 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации 132 работы, из них в рецензируемых научных изданиях опубликовано 16 статей. Другие публикации по теме диссертации представлены в виде 4 патентов Российской Федерации на изобретения; 3 статей, 2 учебных пособий и более 100 тезисов докладов в сборниках материалов всероссийских и международных научных конференций. В диссертации нет недостоверных сведений об опубликованных соискателем ученой степени работах. Общий объем

опубликованных работ – 49 п.л., авторский вклад – 19,5 п.л. В публикациях изложен и обсужден основной материал по разработке подходов к определению интегральных антиоксидантных параметров, обоснованию использования потенциометрии и выбранных моделей окислителей радикальной и нерадикальной природы; представлены теоретические расчеты, результаты исследования модельных растворов антиоксидантов и различных реальных образцов методом потенциометрии, результаты корреляционных исследований с использованием независимых методов, рассчитаны метрологические характеристики разработанных методик. Теоретические исследования выполнены лично автором, экспериментальная часть работы проводилась совместно с соавторами.

Наиболее значимыми опубликованными работами являются:

1. Brainina, Kh. Z. Potentiometry as a method of antioxidant activity investigation / Kh.Z. Brainina, **A.V. Ivanova**, E.N. Sharafutdinova, E.L. Lozovskaya, E.I. Shkarina // *Talanta*. – 2007. – V. 71. – P. 13-18.

2. Brainina, K.Z. Potentiometric determination of antioxidant activity of food and herbal extracts / K.Z. Brainina, **A.V. Ivanova**, E.N. Sharafutdinova, S.Yu. Saraeva // *Comprehensive Analytical Chemistry ch. coll: Electrochemical sensor analysis*. – 2007. – V. 49. –P. e277 – e283.

3. Brainina, Kh.Z. Antioxidant Activity Evaluation Assay Based on Peroxide Radicals Generation and Potentiometric Measurement / Kh.Z. Brainina, E.L. Gerasimova, O.T. Kasaikina, **A.V. Ivanova** // *Analytical Letters*. – 2011. – V. 44. – № 8. – P. 1405 – 1415.

4. **Иванова, А.В.** Потенциометрическое определение водорастворимых антиоксидантов с использованием комплексов металлов / А. В. Иванова, Е. Л. Герасимова, И. А. Кравец, А. И. Матерн // *Журн. аналитической химии*. – 2015. – Т. 70. – № 2. – С. 156 – 160.

5. **Ivanova, A. V.** Potentiometric Study of Antioxidant Activity: Development and Prospects /A. V. Ivanova, E. L. Gerasimova, Kh. Z. Brainina // *Critical Reviews in Analytical Chemistry*. – 2015. – V. 45. – №4. – P. 311 – 322.

6. **Иванова, А. В.** Исследование кинетики термического распада 2,2'-азобис(2-метилпропионамидин)дигидрохлорида потенциометрическим методом с использованием комплексов металлов / А. В. Иванова, Е. Л. Герасимова, Е. Р. Газизуллина, А. Н. Козицина, А. И. Матерн // *Изв. РАН. Сер. химическая*. – 2016. – № 2. – С. 419 – 424.

7. **Иванова, А. В.** Исследование антиоксидантной активности и суммарного содержания полифенолов лекарственного растительного сырья / А. В. Иванова, Е. Л. Герасимова, Е. Р. Газизуллина, К. Г. Попова, А. И. Матерн // Журн. аналитической химии. – 2017. – Т. 72. – № 4. – С. 363 – 368.

8. **Иванова, А. В.** Потенциометрический метод определения кинетических характеристик радикальных реакций в водных средах /А. В. Иванова, Е. Л. Герасимова, Е. Р. Газизуллина, А. Г. Давлетчурина, А. Н. Козицина, О.Т. Касаикина // Изв. РАН. Сер. химическая. – 2017. – № 8. – С. 1428 – 1432.

9. **Иванова, А. В.** Антиоксидантная и противорадикальная активность лекарственных средств, предназначенных для лечения офтальмологических заболеваний / А.В. Иванова, Е.Л. Герасимова, Е.Р. Газизуллина, Я.А. Окулова, А.И. Матерн, В.Л. Русинов // Химико-фармацевтический журнал. – 2018. – Т. 52. – № 8. – С. 16 – 21.

10. **Ivanova, A. V.** New antiradical capacity assay with the use potentiometric method /A.V.Ivanova, E.L.Gerasimova, E.R.Gazizullina // Analytica Chimica Acta. – 2019. – V. 1046. – P. 69-76.

Патенты РФ

1. Пат. 2532406 РФ. МПК G01N 27/26. Способ потенциометрического определения антиоксидантной/оксидантной активности с использованием комплексов металлов / **А.В. Иванова**, Е.Л. Герасимова, И.А. Кравец, А.И. Матерн; заявл. 22.03.2013; опубл. 10.11.2014, бюл. № 31.

2. Пат. 2612132 РФ. МПК G01N 27/00, G01N 27/26, G01N 27/30, G01N 31/00. Способ потенциометрического определения скорости генерирования пероксильных радикалов / **А.В. Иванова**, Е.Л. Герасимова, Е.Р. Газизуллина, А.И. Матерн; заявл. 16.07.2015; опубл. 02.03.2017, бюл. № 7.

3. Пат. 2618426 РФ. МПК G01N 27/26. Способ определения антиоксидантной активности с использованием радикальных инициаторов / **А.В. Иванова**, Е.Л. Герасимова, Е.Р. Газизуллина, А.И. Матерн; заявл. 31.12.2015; опубл. 03.05.2017, бюл. № 13.

На автореферат диссертации поступили 8 положительных отзывов.

В отзыве ведущего научного сотрудника лаборатории биоэлектрохимии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича», доктора химических наук, Супрун Елены Владимировны замечаний нет.

В отзыве профессора кафедры аналитической химии химического факультета Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова, доктора химических наук, Шеховцовой Татьяны Николаевны имеются вопросы и комментарии:

1. В автореферате отсутствуют обоснования требований, выполнение которых (по мнению автора) необходимо для корректного определения интегральной величины АОЕ, а также требований к модели окислителя (радикала) в реакции электронно-протонного переноса. На основании каких данных – литературных или экспериментальных сформулированы эти требования?

2. При некоторых расчетах (например, параметра антирадикальной емкости, формулы 7 и 28) автор использовала не столь распространенные формулы, поэтому полезно было бы дать ссылки на источники, либо пояснить, как они получаются.

В отзыве профессора кафедры аналитической химии химического факультета Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова, доктора химических наук, Карякина Аркадия Аркадьевича имеется пожелание: " Возможно, автору удалось бы получить больше информации из хронопотенциограмм, например, представленных на рис. 10, если их перестроить в координатах stripping potentiometry: $\partial t/\partial E$ от E (обратной величины производной потенциала по времени от потенциала)".

В отзыве заведующего кафедрой аналитической химии химического института имени А.М. Бутлерова Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Казанского (Приволжского) федерального университета, доктора химических наук, профессора, Евтюгина Геннадия Артуровича имеются незначительные замечания технического характера: использование английской и русской аббревиатуры для одного и того же соединения (ЭДТА – EDTA), использование разных десятичных знаков (запятая и точка), различное обозначение концентраций в уравнениях (квадратные скобки и C). Встречаются некоторые неточные выражения (термодинамическая вероятность реакции).

В отзыве профессора кафедры Управления и экономики фармации, фармакогнозии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет», доктора фармацевтических наук, Мельниковой Ольги Александровны имеются вопросы: каким образом автор видит дальнейшее

развитие данных подходов в фармацевтической промышленности? Возможно ли внедрение потенциометрического определения антирадикальной ёмкости в фармакопейные статьи на лекарственные препараты?

В отзыве профессора кафедры химии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Липецкий государственный технический университет», доктора химических наук, профессора Ермолаевой Татьяны Николаевны замечаний нет.

В отзыве ведущего научного сотрудника лаборатории прикладной электродинамики и фотоники композиционных материалов и наноструктур, доктора химических наук Мисина Вячеслава Михайловича и научного сотрудника лаборатории химии антиоксидантов кандидата химических наук Волкова Владимира Анатольевича (Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля Российской академии наук) имеются вопросы и замечания:

1. Имеется ли теоретическая возможность использования предложенной аналитической системы для оценки констант скоростей реакций антиоксидантов с пероксирадикалами?

2. При проведении сравнительных исследований содержания антиоксидантов в объектах растительного происхождения целесообразно было бы данные, получаемые с помощью разных методик, выражать в единицах концентрации одного и того же антиоксиданта, используемого в качестве стандарта сравнения. Это позволило бы провести не только корреляционный анализ, но и сравнение получаемых абсолютных значений величин.

В отзыве заведующей кафедрой медицинской химии и тонкого органического синтеза химического факультета Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова, доктора химических наук, профессора Милаевой Елены Рудольфовны и доцента кафедры Тюрина Владимира Юрьевича имеется замечание: отсутствует сопоставление результатов, полученных потенциометрическим способом с данными других известных способов оценки антиоксидантной эффективности. Насколько величины АОЕ, полученные автором, коррелируют с результатами таких методов тестирования антиоксидантной и антирадикальной активности как CUPRAC, FRAP, ABTS, DPPH-тесты?

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается их широкой известностью своими достижениями в области разработки методик, сенсоров и способов электроаналитического анализа, их

высокой научной компетентностью в области электрохимических исследований органических и биологических молекул, наличием высокорейтинговых публикаций в данной сфере, в том числе профильных монографий и статей в соответствующих рецензируемых журналах, а также их согласием выступить в качестве ведущей организации и официальных оппонентов и способностью определить научную и практическую ценность диссертации.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработана концепция комплексного исследования интегральных антиоксидантных параметров при решении конкретных аналитических задач, связанных с определением интегральных параметров антиоксидантной емкости (АОЕ) и антирадикальной емкости (АРЕ) различных объектов на основе изучения реакций электронного и электронно-протонного переноса с использованием метода потенциометрии,

предложены:

- методология исследования антиоксидантных свойств объектов, базирующаяся на механизмах действия антиоксидантов в организме;
- обоснование выбора модели окислителя при разработке методик определения интегральных параметров антиоксидантной/антирадикальной емкости различных объектов;
- оригинальный подход для оценки кинетических параметров реакции генерирования пероксильных радикалов потенциометрическим методом.
- методика определения антиоксидантной емкости (АОЕ), основанная на реакции переноса электрона с антиоксиданта на модельный окислитель, для исследования индивидуальных веществ и многокомпонентных объектов;
- методика определения антирадикальной емкости (АРЕ), основанная на реакции переноса атома водорода с антиоксиданта на генерируемые пероксильные радикалы, для исследования индивидуальных веществ и многокомпонентных объектов;
- методики определения интегральных параметров АОЕ и АРЕ реальных объектов (индивидуальных природных и синтезированных антиоксидантов, лекарственных средств, экстрактов растительного сырья, пищевых продуктов, биологических жидкостей);
- методика определения скорости и константы скорости реакции генерирования пероксильных радикалов потенциометрическим методом с

использованием в качестве акцептора радикалов восстановленной формы металла в составе комплексного соединения ($K_4[Fe(CN)_6]$),

доказана:

– возможность применения потенциометрии в комплексной интегральной оценке антиоксидантных/антирадикальных свойств веществ, основанной на механизмах действия антиоксидантов;

– закономерность изменения окислительно-восстановительного потенциала систем в процессе протекания реакций электронного и электронно-протонного переноса с молекулы АО на молекулу модельного окислителя;

– взаимосвязь структуры антиоксидантов и положения их функциональных групп со значениями их АОЕ и АРЕ, измеренными потенциометрическим методом;

введены:

– требования к методикам определения интегральных антиоксидантных параметров, направленные на получение корректных результатов и возможность их интерпретации по отношению к живым организмам;

– требования к моделям окислителей в реакциях электронного и электронно-протонного переноса, а также критерии выбора акцептора радикалов.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

доказаны

– эффективность применения потенциометрии в изучении реакций электронного и электронно-протонного переноса с участием антиоксидантов различной природы;

- необходимость комплексного подхода при исследовании антиоксидантных свойств веществ, учитывающего различные механизмы антиоксидантного действия;

– применимость выбранных моделей окислителей нерадикальной и радикальной природы ($K_3[Fe(CN)_6]/K_4[Fe(CN)_6]$ и 2,2'-азобис(2-амидинопропан) дигидрохлорида соответственно) для получения достоверных результатов определения АОЕ и АРЕ различных объектов и возможности их интерпретации по отношению к организму;

применительно к проблематике диссертации результативно, с получением обладающих научной новизной результатов, использован комплекс современных электрохимических и спектроскопических методов анализа и исследования (потенциометрия, циклическая вольтамперометрия,

молекулярная спектрометрия и др.); метод корреляционных исследований полученных результатов с теоретически ожидаемыми и результатами независимых методов исследования, основанные на разных физико-химических принципах регистрации аналитического сигнала; термодинамический расчет химических равновесий; расчет метрологических характеристик разработанных методик,

изложены:

– результаты потенциометрического определения стехиометрических коэффициентов в реакциях переноса электронов и коэффициентов ингибирования в реакциях переноса атомов водорода для индивидуальных антиоксидантов природного и синтетического происхождения и АОЕ/АРЕ реальных объектов (экстракты растительного сырья, лекарственные препараты, пищевые продукты, биологические жидкости);

- результаты кинетических исследований генерирования пероксильных радикалов на модели распада азоинициатора 2,2'-азобис(2-амидинопропан) дигидрохлорида потенциометрическим методом в условиях, близких к физиологическим, оценена скорость и константа скорости генерирования;

раскрыты:

– особенности взаимодействия $K_3[Fe(CN)_6]$ с антиоксидантами в зависимости от числа функциональных антиоксидантных групп молекул и их хелатирующей способности;

– метод оценки периода полупревращения антиоксидантов в реакции с модельным окислителем по кинетическим кривым расходования $K_3[Fe(CN)_6]$;

– метод оценки периода индукции по производной кинетической кривой изменения потенциала в процессе генерирования радикалов и их ингибирования;

изучены:

– пути биологического действия антиоксидантов и непосредственно связанные с ними механизмы химического превращения;

– закономерности протекания реакций электронного и электронно-протонного переноса с молекулы антиоксиданта на молекулу модельного окислителя;

– эффективность применения моделей окислителей нерадикальной и радикальной природы для оценки интегральных параметров АОЕ и АРЕ индивидуальных соединений и их смесей;

– кинетические параметры (период полупревращения, скорость, константа скорости) реакций $K_3[Fe(CN)_6]$ и 2,2'-азобис(2-амидинопропан) дигидрохлорида с модельными антиоксидантами различной природы;

проведена модернизация:

- потенциометрической методики определения АОЕ применительно к липофильным антиоксидантам с использованием смеси растворителей;

- способа расчета времени индукции по первой производной кинетической потенциометрической кривой.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

разработаны и внедрены алгоритмы потенциометрического определения АОЕ, АРЕ, оценки кинетических параметров реакции генерирования пероксильных радикалов. На основании данных алгоритмов разработаны и аттестованы методики количественного определения (Приложения 1,2 диссертации). Разработанные методики внедрены в образовательный процесс (Приложение 3 диссертации),

определены:

– условия определения АОЕ, включая выбор рабочего электрода, фонового электролита, концентрации и соотношения окисленной и восстановленной форм компонентов модельного окислителя, аликвоты исследуемых объектов с учетом содержания в них веществ с антиоксидантным действием;

– предел обнаружения параметра АОЕ в водных растворах (на примере аскорбиновой кислоты).

– условия определения АРЕ, включая выбор рабочего электрода, фонового электролита, диапазона концентраций азоинициатора;

– предел обнаружения параметра АРЕ в водных растворах (на примере аскорбиновой кислоты);

– перспективы дальнейшего развития предложенной методологии, связанные с поиском новых моделей окислителей радикальной и нерадикальной природы для исследования липофильных объектов;

созданы:

– оригинальные методики определения АОЕ и АРЕ, основанные на реакциях переноса электрона и атома водорода соответственно, для исследования индивидуальных веществ и реальных объектов (лекарственных средств, экстрактов растительного сырья, пищевых продуктов, биологических жидкостей);

представлены:

– «Методика определения антиоксидантной активности пищевых продуктов, продовольственного сырья, БАД и витаминов методом потенциометрии с применением анализатора МПА-1» (свидетельство УНИИМ - № 224.04.10.063/2007) и «Методика определения антиоксидантной активности проб биологических материалов методом потенциометрии с применением анализатора МПА-1» (свидетельство УНИИМ - № 224.11.10.067/2007).";

– рекомендации по использованию разработанных методик в клинико-лабораторном анализе, контроле качества растительного сырья, пищевых продуктов, фармацевтических препаратов;

– акт внедрения разработанных методик в образовательный процесс.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

для экспериментальных работ результаты получены с использованием современных методов исследования и оборудования для электрохимических и спектроскопических измерений, большого круга исследованных объектов, методов статистической обработки с расчетом показателей повторяемости, воспроизводимости, правильности, точности. Полученные экспериментальные результаты имеют высокую степень корреляции с результатами независимых методов исследования, основанных на других физико-химических принципах;

теория базируется на известных данных о механизмах биологического действия антиоксидантов, которые классифицированы по механизму их химического превращения и полностью согласуется с экспериментальными данными, полученными соискателем, а также с данными, опубликованными в мировой научной литературе,

идея базируется на обобщении опыта определения интегральных антиоксидантных параметров различными методами и развитии теории и практики потенциометрии, основанных на новых подходах с применением моделей окислителей радикальной и нерадикальной природы для реализации различных механизмов превращения антиоксидантов,

использовано сравнение авторских и литературных данных, полученных ранее другими исследователями по рассматриваемой тематике,

установлено, что результаты, полученные в ходе выполнения работы, не противоречат независимым литературным данным, относящимся к области определения интегральных антиоксидантных параметров различных объектов,

использованы современные методы математической обработки экспериментальных данных, методики расчета метрологических характеристик согласно ГОСТ Р ИСО 5725-2002 и в соответствии с требованиями РМГ 61-2010.

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии во всех этапах диссертационного исследования: постановке целей и решении задач исследования, получении исходных экспериментальных данных, их обработке, интерпретации полученных результатов, подготовке и написании публикаций. Теоретические исследования, включая систематизацию и анализ литературных данных; развитие концепции потенциометрического метода в исследовании антиоксидантных и антирадикальных свойств веществ; обоснование требований к моделям окислителей в реакциях электронного и электронно-протонного переноса; создание новых методологические подходов к определению интегральных параметров антиоксидантной/антирадикальной емкости, основанных на механизмах химического действия АО в организме; обобщение и систематизацию экспериментальных данных по определению интегральных антиоксидантных параметров, полученных с использованием потенциометрических и спектроскопических методик, выполнены непосредственно соискателем. Экспериментальные работы, включая разработку алгоритмов количественного потенциометрического определения АОЕ и АРЕ индивидуальных веществ, модельных растворов и реальных объектов; потенциометрические и спектроскопические измерения интегральных антиоксидантных параметров; статистическую обработку результатов, выполнены при участии соискателя.

На заседании 5 декабря 2019 года диссертационный совет принял решение присудить Ивановой А.В. ученую степень доктора химических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 16 человек, из них 7 докторов наук по специальности защищаемой диссертации, участвующих в заседании, из 19 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за 16, против 0, недействительных бюллетеней нет.

Председатель диссертационного совета
д-р хим. наук, профессор



З.А. Темердашев

Ученый секретарь диссертационного совета
канд. хим. наук, доцент

Н.В. Киселева

05.12.2019