

## ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию Стрижакова Родиона Константиновича «Исследование магнитно-резонансных и функциональных свойств нитроксильных и тритильных радикалов», представленную на соискание ученой степени кандидата физико-математических наук по специальности 01.04.17 – Химическая физика, горение и взрыв, физика экстремальных состояний вещества

Спектроскопия электронного парамагнитного резонанса (ЭПР) является одним из ключевых методов исследования физико-химических свойств разных соединений. Необходимая информация извлекается из ЭПР спектров парамагнитных частиц, образующихся в процессе химических превращений или искусственно введенных в исследуемую систему (зонды, метки). Благодаря стабильности и разработанным методам анализа спектров, в качестве последних наибольшее распространение получили нитроксильные радикалы. Данные радикалы используются для оценки расстояний между фрагментами молекул и их подвижности, а также для определения локальных физических параметров исследуемой среды (полярности, вязкости и т.д.), концентрации кислорода, окислительно-восстановительного статуса среды и многих других параметров. В настоящее время для повышения информативности методов ЭПР все больше внимания уделяется созданию новых зондов и меток. Определение областей их применения, функциональных свойств и магнитно-резонансных параметров является **актуальной** задачей, от решения которой зависит возможность их дальнейшего использования как зондов в различных исследованиях.

В диссертационной работе Стрижакова Р.К. выполнено исследование физико-химических свойств **новых** нитроксильных и тритильных радикалов с целью их возможного использования в качестве спиновых меток и зондов в ЭПР спектроскопии. **Впервые** определены функциональные свойства и магнитно-резонансные параметры данных радикалов и показана перспектива их дальнейшего применения в разных областях науки. Полученные результаты имеют важное практическое значение для биофизических исследований методами магнитно-резонансной спектроскопии. Среди полученных результатов выделим установленную высокую стабильность 2,5-бис(спироциклогексил)замещенных нитроксильных радикалов к биогенным восстановителям. Это, несомненно, открывает новые возможности для исследования структуры биологических макромолекул методами стационарной и импульсной ЭПР спектроскопии. Отметим также результаты исследования нитронилнитроксильных радикалов. Как показано в работе, они ускоряют ядерную релаксацию и, в то же время, легко выводятся из организма. Данный результат указывает на перспективность использования данных соединений в магнитно-резонансной (МРТ) томографии для

улучшения контрастности, а также, возможно, и разрешения, получаемого томографического образа.

Диссертация состоит из введения, 5 глав, выводов, списка публикаций по теме диссертации из 18 наименований, списка используемых обозначений, 5 приложений и списка цитируемой литературы из 188 наименований. Работа изложена на 127 страницах машинописного текста, содержит 48 рисунков и 11 таблиц.

Во Введении (стр.5-13) сформулированы актуальность исследования, цель и задачи работы. Кроме того, перечислены основные экспериментальные результаты, определяющие научную новизну диссертации и ее практическую значимость. Также приведены основные положения, выносимые на защиту, и дана краткая аннотация глав диссертации.

Первая глава (литературный обзор, стр.14-42) посвящена анализу имеющихся работ, в которых нитроксильные и тритильные радикалы применялись в качестве спиновых зондов и меток, а также описаны ЭПР методы, которые были использованы в работе. На основе сделанного анализа сформулированы задачи диссертационной работы.

Во второй главе (стр.43-62) изложены результаты исследования новых нитронилнитроксильных радикалов. По кинетическим кривым изменения ЭПР сигнала этих радикалов были определены их константы скорости восстановления в разных средах и установлена возможность их использования в качестве ловушек оксида азота. Также показана перспектива использования нитронилнитроксильных радикалов в качестве контрастирующих соединений в магнитно-резонансной томографии. В результате ЭПР томографических экспериментов установлена их быстрая выводимость из живого организма, что было также подтверждено данными МРТ. В то же время обнаружено усиление контраста МРТ образа при использовании нитронилнитроксильных радикалов, что, несомненно, делает их перспективными соединениями для МРТ исследований.

В главе также обсуждаются пути улучшения стабильности нитронилнитроксильного радикала, в частности, с помощью ковалентного связывания его с циклодекстрином. Отметим, что диссертант не только определил функциональные свойства такой метки, но и указал на возможность их улучшения, изменив структуру линкера.

Третья глава (стр.63-83) посвящена исследованию 2,5-бис(спироциклогексил) замещенных нитроксильных радикалов. В результате анализа полученных данных установлено, что спирозамещенные нитроксильные радикалы обладают более высокой

стабильность к биогенным восстановителям по сравнению с широко используемыми тетраметилзамещенными аналогами. Кроме того, методами импульсной ЭПР спектроскопии определено влияние заместителей возле нитроксильного фрагмента в разных радикалах на время фазовой релаксации и установлено, что спиروزамещенные нитроксильные радикалы обладают большими временами фазовой релаксации по отношению к тетраметилзамещенным. Полученные результаты указывают на перспективность использования спиروزамещенных нитроксильных радикалов для структурных исследований биологических молекул методами импульсной ЭПР спектроскопии. Отметим также, что несомненным достоинством диссертанта является владение современными математическими методами анализа ЭПР спектров для оценки либраций нитроксильного фрагмента.

В четвертой главе (стр.84-91) представлены результаты исследования физико-химических свойств новых тритильных радикалов. Данные радикалы, обладающие узкими спектральными линиями, являются перспективными контрастирующими соединениями для ЭПР томографии. В результате выполненной работы установлены магнитно-резонансные параметры данных радикалов, а также выполнена оценка скоростей сольволиза и гидролиза в водной среде и в метаноле.

В пятой главе (стр.92-98) описаны экспериментальные детали приготовления образцов, методы и параметры ЭПР регистрации, методики количественного анализа.

**Достоверность** результатов диссертации обеспечена комплексным подходом к выполненным исследованиям с использованием сертифицированного оборудования и современных программных пакетов. Кроме того, полученные результаты и основные выводы подтверждаются экспериментальными данными и исследованиями других авторов. Основные положения диссертации опубликованы в престижных российских и зарубежных журналах и докладывались на многочисленных научных конференциях и семинарах. Работа выполнена на современном научном уровне. Полученные результаты работы можно рекомендовать для использования во многих организациях, в частности, в Институте биологической химической физики РАН, в Институте химической физики РАН, в Московском государственном университете, в Институте проблем химической физики РАН, в Институте общей и неорганической химии РАН, в Казанском физико-технический институте, в Институте химической кинетики и горения СО РАН, в Международном томографическом центре СО РАН, в Институте органической химии СО РАН, в Институте физики СО РАН, в Иркутском институте химии СО РАН и других научных учреждениях, где используется магнитно-резонансная спектроскопия для биофизических исследований.

Есть замечания по диссертации и автореферату.

1. В литературном обзоре не дано описание основных приложений нитроксильных и тритильных радикалов в ЭПР томографии.
2. Хорошо известно, что нитроны – ловушки свободных радикалов. Нитронилнитроксильный радикал содержит нитрогруппу. Как объяснить, что данная группа не принимает участие в химических реакциях, например, в реакции с аскорбиновой кислотой?
3. Не дано описание метода восстановления образа в пространственной ЭПР томографии. Одной из проблем пространственной ЭПР томографии является невозможность восстановления образа при наличии в системе радикалов с разной формой линии. Подвижность нитроксильного радикала в крови, моче или в стенках мочевого пузыря разная, а, следовательно, они имеют разные спектры ЭПР. Как была решена данная проблема?
4. Не представлена модель, по которой производились расчеты времен корреляции вращения нитроксильных радикалов. Вращение предполагалось изотропным или анизотропным, скачкообразным или диффузионным?
5. В разосланном автореферате на стр. 8 представлен черно-белый томографический образ мыши, а в подписи – «Наличие сигнала ЭПР определяется красным цветом...». И где он, красный цвет?

Однако перечисленные замечания не снижают научную и практическую ценность диссертационной работы.

Автореферат правильно передает содержание диссертации.

Итак, по актуальности темы диссертационной работы, объему полученных в ней экспериментальных данных, их новизне и практической значимости, надежности сделанных выводов можно заключить, что диссертация Стрижакова Р.К. соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 года, и является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований физико-химических свойств ряда нитроксильных радикалов предложены новые спиновые зонды и метки для повышения информативности магнитно-резонансной спектроскопии, что имеет значение для развития химической физики. Автор диссертации, Стрижаков Р.К., заслуживает присуждения ученой степени кандидата физико-математических наук по специальности 01.04.17 «Химическая физика, горение и взрыв, физика экстремальных состояний вещества».

Официальный оппонент доктор физико-математических наук,  
ведущий научный сотрудник лаборатории спиновой химии  
ФГБУН Института химической физики им. Н.Н. Семенова РАН

Мотякин Михаил Викторович  
(специальность 01.04.17)



Подпись д.ф.-м. наук М.В. Мотякина подтверждаю.  
Ученый секретарь ФГБУН Института химической физики  
им. Н.Н. Семенова РАН

к.х.н. Стрекова Л.Н.



«01» декабря 2016 года



Адрес: Москва, 119991, ул. Косыгина, 4, ИХФ РАН

Тел.: 8(495)939-74-90

E-mail: motyakin@hotmail.com