Директору Федерального
государственного бюджетного
учреждения науки
Институт органической химии им.
Н.Д. Зелинского РАН
академику М.П. Егорову

Я, Коршун Владимир Аркадьевич, д.х.н., заведующий Лабораторией молекулярного дизайна и синтеза ФГБУН Института биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова Российской академии наук, согласен быть официальным оппонентом диссертационной работы Егоровой Ксении Сергеевны на тему **«Исследование биологической активности ионных жидкостей с целью дизайна биологически активных ионных конъюгатов и построения биопрофилей химических реакций»**, представленной на соискание ученой степени доктора химических наук по специальности 1.4.9 – Биоорганическая химия в диссертационный совет Д 24.1.092.01 при ФГБУН Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук.

Д.х.н., заведующий Лабораторией
молекулярного дизайна и синтеза
ФГБУН Института биоорганической химии
им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова
Российской академии наук В.А. Коршун

04.07.22

Подпись В.А. Коршуна заверяю:
Д.ф.-м.н., ученый секретарь ИБХ РАН В.А. Олейников

Сведения об официальном оппоненте

1. ФИО оппонента: Коршун Владимир Аркадьевич

2. ученая степень и наименование отрасли науки, по которым им защищена диссертация: д.х.н., 02.00.10 (1.4.9) – биоорганическая химия

3. список публикаций оппонента за последние 5 лет:

1. Veryutin D.A., Doroshenko I.A., Martynova E.A., Sapozhnikova K.A., Svirshchevskaya E.V., Shibaeva A.V., Markova A.A., Chistov A.A., Borisova N.E., Shuvalov M.V., Korshun V.A., Alferova V.A., Podrugina T.A. Probing tricarbocyanine dyes for targeted delivery of anthracyclines. *Biochimie*, *in press*. https://doi.org/10.1016/j.biochi.2022.09.015
2. Alferova V.A., Mikhnovets I.E., Chistov A.A., Korshun V.A., Tyurin A.P., Ustinov A.V. Perylene as a controversial antiviral scaffold. *Annu. Rep. Med. Chem.*, *in press*. https://doi.org/10.1016/bs.armc.2022.08.001
3. Shtro A.A., Garshinina A.V., Alferova V.A., Kamzeeva P.N., Volok V.P., Kolpakova E.S., Nikitin T.D., Chistov A.A., Belyaev E.S., Korshun V.A., Kozlovskaya L.I., Aralov A.V. Cationic perylene antivirals with aqueous solubility for studies in vivo. *Pharmaceuticals*, **15** (10), 1178 (2022). https://doi.org/10.3390/ph15101178
4. Alferova V.A., Maviza T.P., Biryukov M.V., Zakalyukina Y.V., Lukianov D.A., Skvortsov D.A., Vasilyeva L.A., Tashlitsky V.N., Polshakov V.I., Sergiev P.V., Korshun V.A., Osterman I.A. Biological evaluation and spectral characterization of a novel tetracenomycin X congener. *Biochimie*, **192**, 63–71 (2022). https://doi.org/10.1016/j.biochi.2021.09.014
5. Sapozhnikova K.A., Misyurin A.V., Ryazantsev D.Y., Kokin E.A., Finashutina Y.P., Alexeeva A.V., Ivanov I.A., Kocharovskaya M.V., Tikhonova N.A., Popova G.P., Alferova V.A., Ustinov A.V., Korshun V.A., Brylev V.A. Sensitive immunofluorescent detection of the PRAME antigen using a practical antibody conjugation approach. *Int. J. Mol. Sci.*, **22** (23), 12845 (2021). https://doi.org/10.3390/ijms222312845
6. Ikonnikova V.A., Solyev P.N., Terekhov S.S., Alferova V.A., Tyurin A.P., Korshun V.A., Baranov M.S., Mikhaylov A.A. Total synthesis of elmenols A and B and related rearranged angucyclinones. *ChemistrySelect*, **6** (42), 11775–11778 (2021). https://doi.org/10.1002/slct.202103755
7. Tyurin A.P., Alferova V.A., Paramonov A.S., Shuvalov M.V., Kudryakova G.K., Rogozhin E.A., Zherebker A.Y., Brylev V.A., Chistov A.A., Baranova A.A., Biryukov M.V., Ivanov I.A., Prokhorenko I.A., Grammatikova N.E., Kravchenko T.V., Isakova E.B., Mirchink E.P., Gladkikh E.G., Svirshchevskaya E.V., Mardanov A.V., Beletsky A.V., Kocharovskaya M.V., Kulyaeva V.V., Shashkov A.S., Tsvetkov D.E., Nifantiev N.E., Apt A.S., Majorov K.B., Efimova S.S., Ravin N.V., Nikolaev E.N., Ostroumova O.S., Katrukha G.S., Lapchinskaya O.A., Dontsova O.A., Terekhov S.S., Osterman I.A., Shenkarev Z.O., Korshun V.A. Gausemycins A,B: cyclic lipoglycopeptides from *Streptomyces* sp. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **60** (34), 18694–18703 (2021). https://doi.org/10.1002/anie.202104528
8. Mariewskaya K.A., Tyurin A.P., Chistov A.A., Korshun V.A., Alferova V.A., Ustinov A.V. Photosensitizing antivirals. *Molecules*, **26** (13), 3971 (2021). https://doi.org/10.3390/molecules26133971
9. Kozlovskaya L.I., Volok V.P., Shtro A.A., Nikolaeva Y.V., Chistov A.A., Matyugina E.S., Belyaev E.S., Jegorov A.V., Snoeck R., Korshun V.A., Andrei G., Osolodkin D.I., Ishmukhametov A.A., Aralov A.A. Phenoxazine nucleoside derivatives with a multiple activity against RNA and DNA viruses. *Eur. J. Med. Chem.*, **220**, 113467 (2021). https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2021.113467
10. Baranova A.A., Chistov A.A., Shuvalov M.V., Tyurin A.P., Biryukov M.V., Ivanov I.A., Sadykova V.S., Kurakov A.V., Sergeeva A.I., Korshun V.A., Alferova V.A. Identification of

isocyclosporins by collision-induced dissociation of doubly protonated species. *Talanta*, **225**, 121930 (2021). https://doi.org/10.1016/j.talanta.2020.121930

11. Baranova A.A., Chistov A.A., Tyurin A.P., Prokhorenko I.A., Korshun V.A., Biryukov M.V., Alferova V.A., Zakalyukina Y.V. Chemical ecology of *Streptomyces albidoflavus* strain A10 associated with carpenter ant *Camponotus vagus*. *Microorganisms*, **8** (12), 1948 (2020). https://doi.org/10.3390/microorganisms8121948

12. Brylev V.A., Ustinov A.V., Tsvetkov V.B., Barinov N.A., Aparin I.O., Sapozhnikova K.A., Berlina Y.Y., Kokin E.A., Klinov D.V., Zatsepin T.S., Korshun V.A. Toehold-mediated selective assembly of compact discrete DNA nanostructures. *Langmuir*, **36** (49), 15119–15127 (2020). https://dx.doi.org/10.1021/acs.langmuir.0c02696

13. Baranova A.A., Alferova V.A., Korshun V.A., Tyurin A.P. Antibiotics from extremophilic micromycetes. *Russ. J. Bioorg. Chem.*, **46** (6), 903–971 (2020).

14. Aparin I.O., Sergeeva O.V., Mishin A.S., Khaydukov E.V., Korshun V.A., Zatsepin T.S. Excimer-FRET Cascade in dual DNA probes: open access to large Stokes shift, enhanced acceptor light up, and robust RNA sensing. *Anal. Chem.*, **92** (10), 7028–7036 (2020).

15. Nikolayeva Y.N., Ulashchik E.A., Chekerda E.V., Galochkina A.V., Slesarchuk N.A., Chistov A.A., Nikitin T.D., Korshun V.A., Shmanai V.V., Ustinov A.V., Shtro A.A. 5-(Perylen-3-ylethynyl)uracil derivatives inhibit reproduction of respiratory viruses. *Russ. J. Bioorg. Chem.*, **46** (3), 315–320 (2020).

16. Slesarchuk N.A., Khvatov E.V., Chistov A.A., Proskurin G.V., Nikitin T.D., Laszarevich A.I., Ulanovskaya A.A., Ulashchik E.A., Orlov A.A., Jegorov A.V., Ustinov A.V., Tyurin A.P., Shmanai V.V., Ishmukhametov A.A., Korshun V.A., Osolodkin D.I., Kozlovskaya L.I., Aralov A.V. Simplistic perylene-related compounds as inhibitors of tick-borne encephalitis virus reproduction. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **30** (10), 127100 (2020).

17. Kireev D.E., Farzan V.M., Shipulin G.A., Korshun V.A., Zatsepin T.S. RT-qPCR detection of low-copy HIV RNA with Yin-Yang probes. *Meth. Mol. Biol.*, **2063** (*Nucleic Acid Detection and Structural Investigations*. K. Astakhova, S.A. Bukhari (eds)), 27–35 (2020).

18. Sapozhnikova K.A., Slesarchuk N.A., Orlov A.A., Khvatov E.V., Radchenko E.V., Chistov A.A., Ustinov A.V., Palyulin V.A., Kozlovskaya L.I., Osolodkin D.I., Korshun V.A., Brylev V.A. Ramified derivatives of 5-(perylen-3-ylethynyl) uracil-1-acetic acid and their antiviral properties. *RSC Adv.*, **9** (45), 26014–26023 (2019).

19. Alferova V.A., Shuvalov M.V., Novikov R.A., Trenin A.S., Dezhenkova L.G., Gladkikh E.G., Lapchinskaya O.A., Kulyaeva V.V., Bychkova O.P., Mirchink E.P., Solyev P.N., Kudryakova G.Kh., Korshun V.A., Tyurin A.P. Structure-activity studies of irumamycin type macrolides from *Streptomyces* sp. INA-Ac-5812. *Tetrahedron Lett.*, **60** (21), 1448–1451 (2019).

20. Alferova V.A., Shuvalov M.V., Korshun V.A., Tyurin A.P. Naphthoquinone-derived polyol macrolides from natural sources. *Russ. Chem. Bull.*, **68** (5), 955–966 (2019).

21. Chistov A.A., Orlov A.A., Streshnev P.P., Slesarchuk N.A., Aparin I.O., Rathi B., Brylev V.A., Kutyakov S.V., Mikhura I.V., Ustinov A.V., Westman G., Palyulin V.A., Jain N., Osolodkin D.I., Kozlovskaya L.I., Korshun V.A. Compounds based on 5-(perylen-3-ylethynyl)uracil scaffold: High activity against tick-borne encephalitis virus and non-specific activity against enterovirus A. *Eur. J. Med. Chem.*, **171**, 93–103 (2019).

22. Kozlovskaya L.I., Andrei G., Orlov A.A., Khvatov E.V., Koruchenkov A.A., Belyaev E.S., Nikolaev E.N., Korshun V.A., Snoeck R., Osolodkin D.I., Matyugina E.S., Aralov A.V. Antiviral activity spectrum of phenoxazine nucleoside derivatives. *Antivir. Res.*, **163**, 117–124 (2019).

23. Farzan V.M., Kvach M.V., Aparin I.O., Kireev D.E., Prikazchikova T.A., Ustinov A.V., Shmanai V.V., Shipulin G.A., Korshun V.A., Zatsepin T.S. Novel homo Yin-Yang probes improve sensitivity in RT-qPCR detection of low copy HIV RNA. *Talanta*, **194**, 226–232 (2019).

24. Alferova V.A., Novikov R.A., Bychkova O.P., Rogozhin E.A., Shuvalov M.V., Prokhorenko I.A., Sadykova V.S., Kulko A.B., Dezhenkova L.G., Stepashkina E.A., Efremov M.A., Sineva O.N.,

Kudryakova G.Kh., Peregudov A.S., Solyev P.N., Tkachev Y.V., Fedorova G.B., Terekhova L.P., Tyurin A.P., Trenin A.S., Korshun V.A. Astolides A and B, antifungal and cytotoxic naphthoquinone-derived polyol macrolactones from *Streptomyces hygroscopicus*. *Tetrahedron*, **74** (52), 7442–7449 (2018).

25. Alferova V.A., Shuvalov M.V., Suchkova T.A., Proskurin G.V., Aparin I.O., Rogozhin E.A., Novikov R.A., Solyev P.N., Chistov A.A., Ustinov A.V., Tyurin A.P., Korshun V.A. 4-Chloro-L-kynurenine as fluorescent amino acid in natural peptides. *Amino Acids*, **50** (12), 1697–1705 (2018).
26. Tyurin A.P., Alferova V.A., Korshun V.A. Chemical elicitors of antibiotic biosynthesis in actinomycetes. *Microorganisms*, **6** (2), 52 (2018).
27. Proskurin G.V., Orlov A.A., Brylev V.A., Kozlovskaya L.I., Chistov A.A., Karganova G.G., Palyulin V.A., Osolodkin D.I., Korshun V.A., Aralov A.V. 3′-*O*-Substituted 5-(perylen-3-ylethynyl)-2′-deoxyuridines as tick-borne encephalitis virus reproduction inhibitors. *Eur. J. Med. Chem.*, **155**, 77–83 (2018).
28. Jiang Z., Tuo L., Huang D., Osterman I.A., Tyurin A.P., Liu S., Lukyanov D.A., Sergiev P.V., Dontsova O.A., Korshun V.A., Li F., Sun C. Diversity, novelty and antimicrobial activity of endophytic actinobacteria from mangrove plants in Beilun Estuary National Nature Reserve of Guangxi, China. *Front. Microbiol.*, **9**, 868 (2018).
29. Tyurin A.P., Alferova V.A., Paramonov A.S., Shuvalov M.V., Malanicheva I.A., Grammatikova N.E., Solyev P.N., Liu S., Sun C., Prokhorenko I.A., Efimenko T.A., Terekhova L.P., Efremenkova O.V., Shenkarev Z.O., Korshun V.A. Crystallomycin revisited after 60 years: aspartocins B and C. *Med. Chem. Commun.*, **9** (4), 667–675 (2018).
30. Hakobyan A., Galindo I., Nañez A., Arabyan E., Karalyan Z., Chistov A.A., Streshnev P.P., Korshun V.A., Alonso C., Zakaryan H. Rigid amphipathic fusion inhibitors demonstrate antiviral activity against African swine fever virus. *J. Gen. Virol.*, **99** (1), 148–156 (2018).
31. Speerstra S., Chistov A.A., Proskurin G.V., Aralov A.V., Ulashchik E.A., Streshnev P.P., Shmanai V.V., Korshun V.A., Shang L.M. Antivirals acting on viral envelopes via biophysical mechanisms of action. *Antivir. Res.*, **149**, 164–173 (2018).
32. Tyurin A.P., Efimenko T.A., Prokhorenko I.A., Rogozhin E.A., Malanicheva I.A., Zenkova V.A., Efremenkova O.V., Korshun V.A. Amicoumacins and related compounds: chemistry and biology. *Studies in Natural Products Chemistry*, **55**, 385–441 (2018).

4. Полное наименование организации, являющееся основным местом работы на момент написания отзыва: Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт биоорганической химии им. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН

5. занимаемая должность: заведующий лабораторией молекулярного дизайна и синтеза

Д.х.н., заведующий лабораторией молекулярного дизайна и синтеза ИБХ РАН В.А. Коршун

Подпись В.А. Коршуна заверяю:

Д.ф.-м.н., ученый секретарь ИБХ РАН В.А. Олейников

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу
Егоровой Ксении Сергеевны
«ИССЛЕДОВАНИЕ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ИОННЫХ ЖИДКОСТЕЙ С ЦЕЛЬЮ ДИЗАЙНА БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ИОННЫХ КОНЪЮГАТОВ И ПОСТРОЕНИЯ БИОПРОФИЛЕЙ ХИМИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ»,
представленную на соискание ученой степени доктора химических наук
по специальности 1.4.9 – Биоорганическая химия

Химические производства и производства материалов стали неотъемлемой частью цивилизации. Приносимая ими польза очевидна и бесспорна, но работа таких производств может наносить большой ущерб природе и людям. Можно вспомнить много техногенных катастроф и аварий, связанных с утечкой реагентов, целевых и побочных продуктов химических производств, например, «катастрофа в Севезо» 1976 года, «Бхопальская катастрофа» 1984 года, «фенольная катастрофа в Уфе» 1989 года и т.д. Но и в режиме безаварийного функционирования такие производства несут в себе опасность из-за недостаточного учёта вредных факторов воздействия использующихся веществ. Поэтому при создании химических производств оценка их потенциальной опасности, как при стандартном функционировании, так и в аварийных ситуациях, весьма важна. Совершенствование критериев такой оценки будет весьма полезно. Масштабы химических производств весьма различны – от крупнотоннажных и пилотных процессов до синтеза «в колбе» малых партий лекарственных препаратов или красителей для тонких молекулярно-биологических исследований. Создание метода оценки процесса на основе использующихся химических реакций, исходных соединений, катализаторов и продуктов, является актуальной задачей.

Изучение причинения ущерба химическими реакциями живой природе является мультидисциплинарным направлением, поскольку находится на стыке химии и биологии и охватывает многие их разделы. В таких областях исследования зачастую существуют обширные неисследованные разделы, поскольку специалисты–химики с опаской «заходят на территорию» биологии, а биологи редко хотят углубляться в химию. Для освоения таких областей часто необходим новый взгляд на взаимодействие наук, высокая квалификация и энтузиазм. Когда

эти условия соблюдаются, результат может быть весьма достойным. Именно это мы видим в диссертации Ксении Сергеевны Егоровой.

Отправным пунктом представленного исследования послужила возрастающая популярность ионных жидкостей как удобной среды для проведения разнообразных химических реакций, как в исследовательских целях, так и в производстве полезных веществ. Нелетучесть ионных жидкостей в некотором смысле подразумевала их токсикологическую безопасность для человека, поэтому данная область оставалась недостаточно исследованной. Диссертант занялся этой областью, систематизировал имеющиеся сведения в прекрасном обзоре, провёл большую экспериментальную работу по заполнению имеющихся пробелов и выдвинул гипотезы о соотношении химической структуры ионных жидкостей и их биологической активности. В частности, детально исследованы ионные жидкости, содержащие компоненты на основе аминокислот. На этой основе работа развивалась далее в направлении создания общих методов оценки химических реакций с точки зрения токсичности, и была сформулирована концепция так называемых профилей токсичности реакций, позволяющая учесть вклад всех реагентов, продуктов, растворителей и катализаторов. Этот подход позволяет быстро и однозначно наметить пути для снижения опасности процесса при его масштабировании. Наконец, особое внимание было уделено катализаторам на основе металлов и проведено исследование фитотоксичности солей переходных металлов.

Актуальность диссертационной работы К.С. Егоровой заключается в том, что автором развита область исследования и концепции, позволяющие уменьшить вредное воздействие химических процессов на окружающую среду и снизить риски для человека. Таким образом, исследование находится в рамках парадигмы *зелёной химии*, дополняя её метрики способом учёта токсичности процесса. В представленной работе получен огромный объём данных и проведена их творческая, и в то же время тщательная интерпретация. Фундаментальные результаты работы будут полезны как многочисленным исследователям в лабораторной практике, так и при разработке химических производств нового поколения, особенно с использованием ионных жидкостей.

Диссертационная работа К.С. Егоровой в качестве основных разделов включает введение, главу «литературный обзор», главу «экспериментальная часть» и главу «результаты и обсуждение». Работа изложена на 295 страницах, содержит 61 рисунок и 37 таблиц. Список использованной литературы включает 591 источник.

Во **введении** чётко обосновывается актуальность темы, перечисляются цели и задачи исследования, обосновываются научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, формулируются выносимые на защиту положения (9 пунктов) и приводятся необходимые технические детали (сведения о личном вкладе автора, о публикациях, о структуре и объёме работы). Суть и масштабность работы хорошо видны из перечисляемых задач исследования: 1) проанализировать подходы к дизайну ионных жидкостей с заданной биологической активностью; 2) изучить структурирование в ионных жидкостях и возможности их применения для направленного влияния на биологическую активность других веществ, например, лекарственных препаратов; 3) изучить механизмы цитотоксичности ионных жидкостей и наметить взаимосвязи между их структурой и биологической активностью; 4) изучить цитотоксичность и другие виды биологической активности для соединений, задействованных в репрезентативных химических процессах; 5) разработать методы оценки токсичности для химических реакций.

Следующий раздел представляет собой **обзор литературы**. Автором приводится введение в понятие ионных жидкостей, описывается разнообразие их химических структур, описываются микро- и наноструктуры в их среде, описываются разнообразные аспекты их биологической активности и их потенциал для разработки лекарственных препаратов. Приводятся также концептуальные рассуждения о биологической активности химических веществ. Обзор хорошо иллюстрирован и содержит ссылки на 573 источника.

Экспериментальная часть (**раздел 3**) содержит исчерпывающее описание как синтетических, так и биологических методик. Также приведены существенные сведения о физико-химических и спектральных методах анализа.

В разделе 4 (**результаты и обсуждение**) подробно описывается дизайн и свойства ионных жидкостей, в том числе конъюгата митоксантрона, анализируется связь строения и микроструктурирования ионных жидкостей с их биологической активностью, развивается и подробно описывается на примерах концепция профилей токсичности химических реакций, описывается исследование фитотоксичности солей переходных металлов. Результаты исследовательской работы могут иметь существенное значение для развития принципов разработки химических процессов с токсикологической точки зрения, с целью минимизации их вредного воздействия на природу и человека. Работа фактически формирует новое направление в области исследования опасности химических реакций.

Результаты работы были апробированы на авторитетных международных научных конференциях. По теме диссертации опубликована монография и 19 статей в самых высокорейтинговых международных реферируемых периодических изданиях.

Замечания к диссертационной работе можно разделить на сущностные и технические. К первым можно отнести следующие:

Стр. 174–175 «Однако установить LD_{50} для сотен тысяч еще не протестированных химических соединений – невыполнимая задача, как с временной и финансовой, так и с этической точки зрения. Поэтому в рамках диссертационной работы было предложено использовать показатели цитотоксичности химических веществ (полумаксимальные цитотоксические концентрации, CC_{50}) для построения биопрофилей реакций с целью предварительной оценки их опасности для человека и окружающей среды» – Однако, неясно, насколько применим такой подход к высокотоксичным веществам? Например, насколько цитотоксичны нервно-паралитические отравляющие вещества? Ведь они действуют на ионные каналы нервных клеток или осложняют передачу сигнала в синаптической щели, что непосредственно на нервных клетках не сказывается, но сказывается на организме в целом. Отличной иллюстрацией работоспособности подхода были бы примеры известных сильноядовитых соединений с хорошей корреляцией их LD_{50} и CC_{50}.

Значения цитотоксичности ионных жидкостей (CC_{50}) приведены иногда с пятью (!) значащими цифрами (например, рис. 35 на стр. 148, он же рис. 11 на стр. 23 автореферата). Это на несколько порядков превышает точность метода. Кроме того, не указана погрешность определения CC_{50}. Наконец, для иллюстрации распределения значений CC_{50} в отношении нескольких клеточных линий (опухолевых и неопухолевых) приведена *единая* для всей панели «тепловая карта», что не имеет смысла; отследить какие-то тенденции позволила бы разметка значений для *каждой* клеточной линии.

Мелкие технические замечания:

Рис. 1 (стр. 12) – ошибка в формуле (предположительно, холина). «Концепция АФИ-ИЖ, активный фармацевтический ингредиент – ионная жидкость» (стр. 16 и далее) – нет ссылки и не указаны преимущества такого подхода. «Присутствие воды как важный фактор биологической активности ионных жидкостей» (стр. 17) – неудачный заголовок раздела 2.2.2, т.к. биологическая активность всегда реализуется в водных средах. «Нельзя утверждать, что, например, все аминокислоты или азотистые основания неопасны для организма» (стр. 71) – кто это утверждает? «Тетрафторбораты *O*-метилглицината, *O*-метилаланината и *O*-метилвалината» (стр. 97, 113, также в автореферате) – анионные (ацилоксильные) названия вводят в заблуждение, поскольку речь идёт о катионных производных. «Краситель Хёхст» (стр. 101, 112, 115, также в автореферате) – нужно всегда писать «Хёхст 33342», поскольку Хёхст – только название фирмы. Сноска в таблице 12 (стр. 113; таблица 1 в автореферате) – «в скобках приведена» – скобок нет. Механизм «флип-флоп» (стр. 125) – что это значит, не поясняется, ссылка отсутствует. «Описанные выше результаты наглядно демонстрируют существующее расхождение между распространенными предположениями о биологической активности/токсичности различных химических веществ и конкретными экспериментальными данными» – получается опровержение неких эфемерных «распространенных предположений», ссылка на которые отсутствует. «Сдвиг сигнала ионного конъюгата митоксантрона» (стр. 129) – термин *сдвиг сигнала* использовать не совсем корректно, т.к. речь идёт всё-таки о различных веществах. Стр. 162 (также автореферат, стр. 24) – опечатка «бис(трифторметилсульфИнил)имид»; там же – скобка курсивом «*(*имидазолий».

Стр. 180 (также стр. 35 автореферата) – «первоочередную тревогу вызывает молибдофосфорная кислота» – неудачная фраза. В экспериментальной части упоминается «камера высокого давления» (стр. 92) без пояснения, из какого она материала и на какое давление рассчитана.

Автореферат:

«Оптимизация токсичности химического производства» (стр. 1) – скорее минимизация, а не оптимизация. «Так, любое химическое соединение обладает некой биологической активностью» (стр. 1); «Согласно накопленным данным, любое вещество может при определенных условиях проявлять некую биологическую активность» (стр. 3) – повторение тривиальной мысли неудачно. «С другой стороны, все большую популярность набирает эмпирический подход, при котором соединения считают нетоксичными на основании их физико-химических свойств (например, ионные жидкости на основании их нелетучести), биологической значимости (например, некоторые переходные металлы, присутствующие в организме человека) или происхождения (например, вещества, полученные из растительной биомассы)» (стр. 1) – непонятно, на чём основано утверждение о «наборе популярности». «В результате данной работы впервые проведено масштабное исследование» (стр. 3) – неудачная фраза.

Однако упомянутые недостатки не оказывают сколько-нибудь заметного влияния на качество работы. Ключевой личный вклад автора в данное исследование не вызывает сомнений. Научные результаты безусловно могут быть применены в исследованиях многочисленных институтов в России, где проводятся работы в области химического синтеза и изучения биологических свойств соединений, в частности, в Институте органической химии им. Н.Н. Ворожцова (Новосибирск), Институте органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН (Екатеринбург), Институте физиологически активных веществ (Черноголовка), Институте нефтехимии и катализа УФИЦ РАН (Уфа), Институте химии им. А.Е. Фаворского СО РАН (Иркутск), Институте химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН (Новосибирск), Институте органической и физической химии им. А.Е. Арбузова ФИЦ КазНЦ РАН (Казань), а также во многих других университетах и химических институтах.

Таким образом, представленное диссертационное исследование К.С. Егоровой соответствует паспорту специальности 1.4.9 – Биоорганическая химия по п. 6 «Экологические проблемы, вопросы анализа природных токсикантов, ксенобиотиков и охраны окружающей среды». На основании вышеизложенного считаю, что по своей актуальности, научной новизне и практической значимости диссертационная работа Ксении Сергеевны Егоровой «Исследование биологической активности ионных жидкостей с целью дизайна биологически активных ионных конъюгатов и построения биопрофилей химических реакций», несомненно, является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны положения, совокупность которых можно квалифицировать как научное достижение в области биоорганической химии, и полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении учёных степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 г., и «Изменений, которые вносятся в Положение о присуждении учёных степеней», утвержденных постановлениями Правительства Российской Федерации №335 от 21 апреля 2016 г., №748 от 2 августа 2016 г., №650 от 29 мая 2017 г., №1024 от 28 августа 2017 г., №1168 от 1 октября 2018 г., №426 от 20 марта 2021 г. и №1539 от 11 сентября 2021 г., а её автор Егорова Ксения Сергеевна заслуживает присуждения ей учёной степени доктора химических наук по специальности 1.4.9 – Биоорганическая химия.

Доктор химических наук, гнс,
зав. Лабораторией молекулярного дизайна и синтеза
ФГБУН Институт биоорганической химии
им. академиков М.М. Шемякина
и Ю.А. Овчинникова РАН (ИБХ РАН) В.А.Коршун

20.10.22

Подпись В.А. Коршуна удостоверяю,
Ученый секретарь ИБХ РАН
доктор физико-математических наук В.А.Олейников

Адрес: 117997, Москва, ул. Миклухо-Маклая 16/10, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова Российской академии наук.
Тел.: 8 (499) 724-67-15
e-mail: korshun@ibch.ru