



Минобрнауки России

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ

**Институт элементоорганических
соединений**

им. А.Н.Несмеянова

Российской академии наук

119334, г. Москва, ул. Вавилова, д. 28 стр. 1

Тел.: +7(499) 135-61-66 Факс: +7(499) 135-50-85

e-mail: larina@ineos.ac.ru http://www.ineos.ac.ru

ОКПО 02698683 ОГРН 1027739900264 ИНН 7736026603 КПП 773601001

на № _____ от _____
08.09.2022 № 211-2115/221

Председателю диссертационного
совета 24.1.092.01 на базе
ФГБУН Институт органической
химии им. Н.Д. Зелинского
Российской академии наук
академику РАН М.П. Егорову

Глубокоуважаемый Михаил Петрович!

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт элементоорганических соединений им. А.М.Несмеянова Российской академии наук» (ИНЭОС РАН) выражает согласие выступить в качестве ведущей организации по диссертации Егоровой Ксении Сергеевны **«Исследование биологической активности ионных жидкостей с целью дизайна биологически активных ионных конъюгатов и построения биофильей химических реакций»**, представляемой на соискание ученой степени доктора химических наук по специальности 1.4.9 – Биоорганическая химия, и предоставить отзыв на данную диссертацию в сроки, установленные п. 24 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 №842.

Подготовка отзыва будет осуществляться отделом металлоорганических соединений (руководитель отдела - заместитель директора по научной работе, д.х.н., проф. РАН Белкова Наталия Викторовна).

Директор ИНЭОС РАН

чл.-корр. РАН



А.А. Трифонов

Сведения о ведущей организации

по диссертации Егоровой Ксении Сергеевны «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

Организация:	
Название	Институт элементоорганических соединений им. А.М. Несмеянова Российской академии наук»
Почтовый адрес	119334, Москва, ул. Вавилова, д. 28, стр. 1
Юридический адрес	119334, Москва, ул. Вавилова, д. 28, стр. 1
web-сайт	https://www.ineos.ac.ru/
Электронный адрес организации	larina@ineos.ac.ru
Полное наименование организации в соответствии с уставом	Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт элементоорганических соединений им. А.М. Несмеянова Российской академии наук» (ИНЭОС РАН)
Наименование подразделения	Отдел металлоорганических соединений
Публикации сотрудников организации по теме диссертации:	
Podyacheva E., Afanasyev O.I., Vasilyev D.V., Chusov D. Borrowing Hydrogen Amination Reactions: A Complex Analysis of Trends and Correlations of the Various Reaction Parameters <i>ACS Catal.</i> , 2022 , <i>12</i> , 7142–7198	
Cotessat M., Flachard D., Nosov D., Lozinskaya E. I., Ponkratov D. O., Schmidt D. F., Drockenmuller E., Shaplov A. S. Effects of repeat unit charge density on the physical and electrochemical properties of novel heterocationic poly(ionic liquid)s. <i>New J. Chem.</i> , 2021 , <i>45</i> , 53-65	
Kharitonov V.B., Runikhina S.A., Nelyubina Y.V., Muratov D.V., Chusov D., Loginov D.A. Easy Access to Versatile Catalytic Systems for C–H Activation and Reductive Amination Based on Tetrahydrofluorenyl Rhodium(III) Complexes <i>Chem. Eur. J.</i> , 2021 , <i>27</i> , 10903–10912	
Pototskiy, R.A., Boym, M.A., Nelyubina, Y.V., Perekalin, D.S. Synthesis of Ruthenium Catalysts with a Chiral Arene Ligand Derived from Natural Camphor <i>Synthesis (Germany)</i> , 2021 , ss-2021-g0590-st	
Gouveia A. S.L., Bernardes C. E.S., Shaplov A. S., Lozinskaya E., Canongia L. J. N., Marrucho I. M. Tuning the Miscibility of Water in Imide-Based Ionic Liquids <i>PCCP</i> , 2020 , <i>22</i> , 25236-25242	
Gouveia A. S.L., Malcaité E., Lozinskaya E. I., Shaplov A. S., Tomé L. C., Marrucho I. M. Poly(ionic liquid)–Ionic Liquid Membranes with Fluorosulfonyl-Derived Anions: Characterization and Biohydrogen Separation. <i>ACS Sust. Chem. Eng.</i> , 2020 , <i>8</i> , 7087-7096	
Afanasyev O.I., Podyacheva E., Rudenko A., Tsygankov A. A., Makarova M., Chusov D. Redox Condensations of o-Nitrobenzaldehydes with Amines under Mild Conditions: Total Synthesis of the Vasiconone Family <i>J. Org. Chem.</i> , 2020 , <i>85</i> , 9347–9360	

Efimov N.N., Loginov D.A., Sharipov M.Y., Nazarov A.A., Nelyubina Y.V., Perekalin D.S. Unexpected antifungal activity of half-sandwich complexes with metal–iodine bonds *J. Organomet. Chem.*, **2020**, *916*, 121272

Afanasyev O.I., Kuchuk E., Usanov D.L., Chusov D. Reductive Amination in the Synthesis of Pharmaceuticals *Chem. Rev.*, **2019**, *119*, 11857–11911

Gouveia A. S.L., Bernardes C. E.S., Lozinskaya E. I., Shaplov A. S., Lopes J. N. C., Marrucho I. M. Neat ionic liquids versus ionic liquid mixtures: a combination of experimental data and molecular simulation *PCCP* **2019**, *21*, 23305-23309

Brinkkötter M., Lozinskaya E. I., Ponkratov D. O., Vygodskii Y. S., Schmidt D. F., Shaplov A. S., Schönhoff M. Influence of Cationic Poly(ionic Liquid)s Architecture on the Ion Dynamics in Polymer Gel Electrolytes *J. Phys. Chem. C*, **2019**, *123*, 13225

Верно

ученый секретарь ИНЭОС РАН

кандидат химических наук



Гулакова Е.Н.

УТВЕРЖДАЮ
Директор Федерального
государственного бюджетного
учреждения науки
Институт элементоорганических
соединений им. А.Н.Несмеянова
Российской академии наук
чл.-корр. РАН Трифонов Александр
Анатольевич



21 октября 2022 г.

Отзыв ведущей организации

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

Ионные жидкости широко применяются в различных областях синтеза, катализа, электрохимии, наук о материалах, биотехнологий и др. благодаря их уникальным физическим и химическим свойствам. Относительная простота синтеза ионных жидкостей и чрезвычайно высокое разнообразие представителей данного класса соединений позволяют получать соединения с практически любыми требуемыми характеристиками. При этом долгое время предполагалось, что ионные жидкости являются нетоксичными веществами и поэтому станут экологически безопасной альтернативой токсичным органическим реагентам и растворителям. Однако исследования показали высокую биодоступность и биологическую активность ионных жидкостей, токсичность которых оказалась сравнима с токсичностью стандартных органических растворителей, что вызывает немалые опасения. С другой стороны, именно эти свойства показывают перспективы создания новых систем доставки и новых лекарственных препаратов, что является одной из первоочередных задач современной науки и промышленности.

Поэтому диссертационная работа Егоровой Ксении Сергеевны, посвященная систематическому исследованию биологической активности ионных жидкостей и их влияния на биологическую активность других веществ (на примере лекарственных препаратов) представляется **актуальной и практически значимой**.

Диссертационная работа Егоровой К.С. построена по классической схеме и состоит из введения, литературного обзора, экспериментальной части, результатов и обсуждения, выводов, списка литературы списка цитируемой литературы, содержащего 591 ссылку, и списка сокращений. Работа изложена на 294 страницах, включает 61 рисунок и 37 таблиц.

Во введении приведено обоснование актуальности, научной новизны, теоретической и практической значимости работы, сформулированы цели и задачи диссертационного исследования. Литературный обзор состоит из четырех разделов, которые, в свою очередь, включают в себя многочисленные подразделы. Первый раздел посвящен свойствам и областям применения ионных жидкостей; во втором разделе изложены накопленные к настоящему моменту данные о различной биологической активности ионных жидкостей; в третьем разделе представлены результаты исследований ионных жидкостей в качестве компонентов лекарственных препаратов; в четвертом разделе приведены показатели и классификации токсичности химических веществ.

В экспериментальной части подробно описаны использованные в работе реактивы и материалы, даны подробные описания методик синтеза, аналитических и биологических исследований.

Результаты и обсуждение состоят из пяти разделов. В первом разделе изложен анализ подходов к получению ионных жидкостей с заданной биологической активностью, который включает в себя (1) синтез ионных жидкостей, содержащих вещества природного происхождения и (2) синтез ионных жидкостей, содержащих лекарственные препараты. Второй раздел посвящен исследованию возможных взаимосвязей между микроструктурированием в средах ионных жидкостей и их цитотоксичностью. В третьем разделе приведены результаты масштабного исследования цитотоксичности популярных ионных жидкостей,

проанализировано влияние различных элементов химической структуры ионных жидкостей на наблюдаемые цитотоксические эффекты. В четвертом разделе описана концепция построения профилей токсичности химических процессов, продемонстрировано их практическое применение на примере востребованных в современной химии реакций. Пятый раздел посвящен исследованию фитотоксических и цитотоксических эффектов переходных металлов (никель, медь, железо, родий, палладий), используемых в современном катализе.

В ходе диссертационного исследования впервые проведен масштабный анализ цитотоксичности ионных жидкостей различного строения на различных клеточных культурах и на основании полученных результатов сделаны выводы о влиянии химической структуры веществ данного класса на их биологическую активность. Также изучены лежащие в основе цитотоксических эффектов механизмы, показано, что большинство исследованных ионных жидкостей способны повреждать мембраны митохондрий в клетках. На примере ионных жидкостей, содержащих природные вещества и лекарственные препараты, проанализированы возможности получения соединений как с низкой, так и с высокой цитотоксичностью. Впервые затронут вопрос возможной взаимосвязи между микроструктурированием в растворах ионных жидкостей и их цитотоксичностью.

Разработанные методы и подходы к оценке цитотоксичности ионных жидкостей логично применены автором для оценки цитотоксичности органических и неорганических веществ. Заслуживает отдельного упоминания предложенная в работе **новая концепция** оценки влияния химических процессов на живые организмы и новый способ оценки опасности химических процессов для окружающей среды и человека, в рамках которых описаны принципы построения профилей токсичности и биопрофилей химических реакций. В отличие от существующих общеизвестных метрик, данный подход позволяет учесть токсичность всех веществ, участвующих в химической реакции и образующихся в результате ее протекания. Применение данной концепции наглядно продемонстрировано на примере популярных химических реакций (Сузуки, Фриделя-Крафтса, Хека).

Полученные результаты с большой вероятностью найдут применение как в фундаментальных исследованиях, так и в промышленной практике при оптимизации существующих и разработке новых химических процессов. **Научная новизна и практическая значимость** полученных результатов не вызывают сомнений.

Несмотря на высокий уровень диссертационной работы, в ней присутствуют и недостатки. В качестве замечаний можно отметить следующее:

- Результаты проведенного автором исследования цитотоксичности различных ионных жидкостей, а также органических и неорганических соединений при оценке биофильей химических реакций, приводятся как полумаксимальная цитотоксическая концентрация CC_{50} с точностью до сотых мМ. При этом часть данных (см. напр. Табл. 15) приведена с указанием стандартной ошибки среднего, которая варьируется от 0.08 до 1.84 мМ. В последнем случае это означает точность определения $CC_{50} \pm 2$ мМ и необходимость соответствующего округления приводимых значений. Кроме того возникает вопрос о точности значений CC_{50} , для которых получен достаточно широкий доверительный интервал (отклонение от среднего как правило составляет больше 5%).

- Непонятно каким образом был определен предел обнаружения методом масс-спектрометрии с ионизацией электрораспылением (МС-ИЭР) для дигидрохлорида митоксантрона и его ионного конъюгата?

- На основании полученных данных автором предложена схема для определения структур ионных жидкостей с высокой и низкой цитотоксичностью (Рис. 40), однако остается непонятным имеет ли данная схема предсказательную силу (были ли получены подтверждения данных закономерностей на примере вновь синтезированных ионных жидкостей)?

- Рисунки 5 и 8 в литературном обзоре практически аналогичны и один из них представляется излишним.

- Литературные данные по встраиванию катиона $[C_{12}MIm][Cl]$ в липидный бислой проиллюстрированы рисунком 9, который воспроизведен из работы [339]. Однако приведенное в диссертации название рисунка

является недостаточно информативным и не дает полного понимания представленной графически информации.

- Работа написана очень хорошим языком, однако автору не удалось избежать неудачных выражений/кальки с английского. Одно из самых неудачных – на стр. 70 «Встраивание готовых ионных коров в существующие лекарственные молекулы...»

Данные **замечания не снижают значимости** диссертационной работы и общей положительной оценки диссертации. В ходе выполнения диссертационного исследования были использованы современные синтетические и аналитические методы и подходы, а также способы оценки биологической активности и токсичности химических веществ. Для интерпретации и обсуждения результатов автор активно привлекает литературные данные. **Достоверность результатов диссертационной работы и выводы не вызывают сомнений.**

Основные положения работы изложены в 19 статьях, опубликованных в рецензируемых научных изданиях (15 из них – в международных журналах первого квартиля (Q1)) и одной монографии, а также представлены на 14 международных и всероссийских конференциях.

Диссертационная работа Егоровой К.С. «Исследование биологической активности ионных жидкостей с целью дизайна биологически активных ионных конъюгатов и построения биопрофилей химических реакций» является законченной научно-квалификационной работой. Диссертационное исследование полностью соответствует паспорту специальности 1.4.9 – Биоорганическая химия по п. 6 «Экологические проблемы, вопросы анализа природных токсикантов, ксенобиотиков и охраны окружающей среды». В работе предложены решения значимых для развития биоорганической химии задач, а разработанные на основании выполненных исследований положения можно квалифицировать как научное достижение в области биоорганической химии. По актуальности, объему экспериментального материала, новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов диссертационная работа Егоровой К.С. полностью **соответствует требованиям ВАК РФ**, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой

степени доктора наук согласно пунктам 9 – 14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 г., и «Изменений, которые вносятся в Положение о присуждении ученых 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 ученой степени доктора химических наук по специальности 1.4.9 – Биоорганическая химия.

Отзыв на диссертационную работу К.С. Егоровой заслушан и обсужден на заседании совместного коллоквиума лабораторий Гидридов металлов, Асимметрического катализа и Стереохимии металлоорганических соединений Института элементоорганических соединений им. А.Н.Несмеянова Российской академии наук 12 октября 2022 г. (протокол № 3).

Заместитель директора по научной работе ИНЭОС РАН,
Ведущий научный сотрудник
лаборатории Гидридов металлов,
доктор химических наук
(специальность 02.00.08, 02.00.04),
профессор РАН

Наталия Викторовна Белкова

21.10.2022

ФГБУН Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН,
119991, г. Москва, ул. Вавилова, д. 28,
телефон: +7-499-135-6166,
e-mail: larina@ineos.ac.ru
Сайт: <https://ineos.ac.ru/>

Подпись д.х.н. Н.В. Белковой заверяю
Ученый секретарь ИНЭОС РАН
К.х.н.



Е.Н. Гулакова