аттестационное дело № _____

дата защиты 9 ноября 2022 г., протокол № 44

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 24.1.092.01

на базе Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт органической химии имени Н.Д. Зелинского» Российской академии наук (ИОХ РАН) по диссертации Егоровой Ксении Сергеевны на соискание ученой степени доктора химических наук.

Диссертация «Исследование биологической активности ионных жидкостей с целью дизайна биологически активных ионных конъюгатов и построения биопрофилей химических реакций» по специальности 1.4.9 – Биоорганическая химия в виде рукописи выполнена в Лаборатории металлокомплексных и наноразмерных катализаторов №30 ИОХ РАН и принята к защите 6 июля 2022 г., протокол № 13 диссертационным советом 24.1.092.01 на базе Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук (ИОХ РАН), деятельность которого возобновлена 24 сентября 2021 года в соответствии с приказом № 964/нк.

Соискатель, Егорова Ксения Сергеевна, гражданин РФ, старший научный сотрудник Лаборатории металлокомплексных и наноразмерных катализаторов №30 ИОХ РАН, защитила диссертацию на соискание ученой степени кандидата биологических наук «Изучение экспрессии и взаимодействий белка Stellate в семенниках *Drosophila melanogaster*» в 2010 г. на диссертационном совете, созданном на базе Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта» Российской академии наук, диплом ДКН №118868.

Научный консультант – академик, доктор химических наук, заведующий Лабораторией металлокомплексных и наноразмерных катализаторов №30 ИОХ РАН Анаников Валентин Павлович.

Официальные оппоненты:

1. Федоров Алексей Юрьевич, член-корреспондент РАН, доктор химических наук, заведующий Кафедрой органической химии Химического факультета Национального исследовательского нижегородского государственного университета им. Н.И. Лобачевского;
2. Коршун Владимир Аркадьевич, доктор химических наук, заведующий Лабораторией молекулярного дизайна и синтеза ФГБУН Института биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова Российской академии наук;
3. Аксенов Николай Александрович, доктор химических наук, доцент, заведующий Кафедрой органической и аналитической химии Химико-фармацевтического факультета ФГАОУ ВО «Северо-Кавказский федеральный университет»

дали **положительные отзывы** о диссертации.

Ведущая организация – Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской академии наук (ИНЭОС РАН) – в своем **положительном заключении** на диссертацию (заключение составлено заместителем директора по научной работе ИНЭОС РАН, ведущим научным сотрудником лаборатории Гидридов металлов, доктором химических наук, профессором РАН Белковой Наталией Викторовной) указала, что диссертационная работа К.С. Егоровой является законченной научно-квалификационной работой и по актуальности, объему экспериментального материала, новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов 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.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается близостью тематик научных работ: диссертационная работа относится к областям исследования направленного влияния на биологическую активность химических соединений, взаимосвязи между химической структурой ионных жидкостей и их биологической активностью, способов оценки опасности химических процессов для живых организмов и окружающей среды.

На диссертацию и автореферат **поступило 5 положительных отзывов**, из них **2 полностью положительные** от:

1. ФГБУН Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова Российской академии наук, подписанный доктором химических наук, руководителем Лаборатории нейроиммунных процессов Шелухиной И.В.;
2. ФГБУН Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова Российской академии наук, подписанный доктором химических наук, главным научным сотрудником Лаборатории мембранных и биоэнергетических систем Шахпароновым М.И.;

3 положительных отзыва с замечаниями от:

1. ФГБУН Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской академии наук, подписанный доктором химических наук, заведующим лабораторией №103 Чусовым Д.А.;
2. Казанского института биохимии и биофизики – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Федеральный исследовательский центр “Казанский научный центр Российской академии наук”», подписанный доктором химических наук, профессором, заведующим Лабораторией биофизической химии наносистем Зуевым Ю.Ф;

3. Химического института им. А.М. Бутлерова Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Казанский (Приволжский) федеральный университет», подписанный доктором химических наук, ведущим научным сотрудником Седовым И.А.

Изложенные замечания по работе не носят принципиального характера, относятся к оформлению автореферата и терминологии.

В дискуссии приняли участие:

Зав. лаб. №133 ИНЭОС РАН, д.х.н. Перекалин Д.С., зав. лаб. №2 ИОХ РАН, д.х.н., проф. Вацадзе С.З., зав. лаб. №52 ИОХ РАН, член-корр. РАН Нифантьев Н.Э., зав. лаб. №9 ИОХ РАН, д.х.н., доцент Сухоруков А.Ю., зав. лаб. №7 ИОХ РАН, д.х.н., проф. Веселовский В.В., зав. лаб. молекулярного дизайна и синтеза ИБХ РАН, д.х.н. Коршун В.А., в.н.с. лаб. №19 ИОХ РАН, д.х.н. Газиева Г.А., гл. н.с. лаб. №52 ИОХ РАН, д.х.н., проф. Усов А.И., зав. лаб. №11 ИОХ РАН, член-корр. РАН Злотин С.Г., директор ГБОУ «Лицей №1525» Трегубова Е.П.

Соискатель имеет 89 опубликованных работ, в том числе 47 публикаций по теме диссертации. Из них 1 монография, 9 обзорных и 20 экспериментальных статей, опубликованных в ведущих отечественных и зарубежных журналах, индексируемых в международных информационно-аналитических системах научного цитирования Web of Science и Scopus, а также рекомендованных ВАК (в диссертацию вошли 1 монография и 19 статей), и 16 тезисов на региональных, всероссийских и международных конференциях (в диссертацию вошло 14 тезисов, из них 6 устных докладов).

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. Egorova K.S., Gordeev E.G., Ananikov V.P. / Biological Activity of Ionic Liquids and Their Application in Pharmaceutics and Medicine // *Chem. Rev.* **2017**, Vol. 117, №10, p. 7132–7189. Импакт-фактор: 60,62 (Q1)
2. Azov V.A., Egorova K.S., Seitkalieva M.M., Kashin A.S., Ananikov V.P. / “Solvent-in-salt” systems for design of new materials in chemistry, biology and

energy research // *Chem. Soc. Rev.* **2018**, Vol. 47., p. 1250–1284. Импакт-фактор: 54,56 (Q1)

3. Egorova K.S., Posvyatenko A.V., Larin S.S., Ananikov V.P. / Ionic liquids: prospects for nucleic acid handling and delivery // *Nucleic Acids Res.* **2021**, Vol. 49, №3, p. 1201–1234. Импакт-фактор: 16,97 (Q1)

4. Egorova K.S., Ananikov V.P. / Which metals are green for catalysis? Comparison of the toxicities of Ni, Cu, Fe, Pd, Pt, Rh, and Au salts // *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, Vol. 55, №40, p. 12150–12162. Импакт-фактор: 15,34 (Q1)

5. Egorova K.S., Galushko A.S., Ananikov V.P. / Introducing tox-Profiles of Chemical Reactions // *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2020**, Vol. 59, №50, p. 22296–22305. Импакт-фактор: 15,34 (Q1)

6. Egorova K.S., Galushko A.S., Dzhemileva L.U., D'yakonov V.A., Ananikov V.P. / Building bio-Profiles for common catalytic reactions // *Green Chem.* **2021**, Vol. 23, p. 6373–6391. Импакт-фактор: 10,18 (Q1)

7. Dzhemileva L.U., D'yakonov V.A., Seitkalieva M.M., Kulikovskaya N.S., Egorova K.S., Ananikov V.P. / A large-scale study of ionic liquids employed in chemistry and energy research to reveal cytotoxicity mechanisms and to develop a safe design guide // *Green Chem.* **2021**, Vol. 23, p. 6414–6430. Импакт-фактор: 10,18 (Q1)

8. Egorova K.S., Ananikov V.P. / Toxicity of ionic liquids: eco(cyto)activity as complicated, but unavoidable parameter for task-specific optimization // *ChemSusChem* **2014**, Vol. 7, p. 336–360. Импакт-фактор: 8,928 (Q1)

9. Egorova K.S., Sinjushin A.A., Posvyatenko A.V., Eremin D.B., Kashin A.S., Galushko A.S., Ananikov V.P. / Evaluation of phytotoxicity and cytotoxicity of industrial catalyst components (Fe, Cu, Ni, Rh and Pd): A case of lethal toxicity of a rhodium salt in terrestrial plants // *Chemosphere* **2019**, Vol. 223, p. 738–747. Импакт-фактор: 7,086 (Q1)

10. Kucherov F.A., Egorova K.S., Posvyatenko A.V., Eremin D.B., Ananikov V.P. / Investigation of cytotoxic activity of mitoxantrone at the individual cell level by

using ionic-liquid-tag-enhanced mass spectrometry // *Anal. Chem.* **2017**, Vol. 89, №24, p. 13374–13381. Импакт-фактор: 6,986 (Q1)

11. Egorova K.S., Ananikov V.P. / Fundamental importance of ionic interactions in the liquid phase: A review of recent studies of ionic liquids in biomedical and pharmaceutical applications // *J. Mol. Liq.* **2018**, Vol. 272, p. 271–300. Импакт-фактор: 6,165 (Q1)

12. Egorova K.S., Posvyatenko A.V., Fakhrutdinov A.N., Kashin A.S., Ananikov V.P. / Assessing possible influence of structuring effects in solution on cytotoxicity of ionic liquid systems // *J. Mol. Liq.* **2020**, Vol. 297, p. 111751. Импакт-фактор: 6,165 (Q1)

13. Egorova K.S., Posvyatenko A.V., Fakhrutdinov A.N., Galushko A.S., Seitkalieva M.M., Ananikov V.P. / Synergistic/antagonistic cytotoxic effects in mixtures of ionic liquids with doxorubicin or mitoxantrone // *J. Mol. Liq.* **2021**, Vol. 323, p. 114870. Импакт-фактор: 6,165 (Q1)

14. Egorova K.S., Seitkalieva M.M., Posvyatenko A.V., Khrustalev V.N., Ananikov V.P. / Cytotoxic activity of salicylic acid-containing drug models with ionic and covalent binding // *ACS Med. Chem. Lett.* **2015**, Vol. 6, №11, p. 1099–1104. Импакт-фактор: 4,345 (Q1)

15. Egorova K.S., Ananikov V.P. / Toxicity of metal compounds: knowledge and myths // *Organometallics* **2017**, Vol. 36, №21, p. 4071–4090. Импакт-фактор: 3,876 (Q1)

16. Pentsak E.O., Dzhemileva L.U., D'yakonov V.A., Shaydullin R.R., Galushko A.S., Egorova K.S., Ananikov V.P. / Comparative assessment of heterogeneous and homogeneous Suzuki-Miyaura catalytic reactions using bio-Profiles and bio-Factors // *J. Organomet. Chem.* **2022**, Vol. 965–866, p. 122319. Импакт-фактор: 2,369 (Q2)

17. Egorova K.S., Seitkalieva M.M., Posvyatenko A.V., Ananikov V.P. / An unexpected increase of toxicity of amino acid-containing ionic liquids // *Toxicol. Res.* **2015**, Vol. 4, p. 152–159. Импакт-фактор: 2,283 (Q3)

ПОСТАНОВИЛИ

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

исследована цитотоксичность ионных жидкостей и ионных конъюгатов с катионами и анионами разной природы на клеточных линиях различного происхождения;

исследованы взаимосвязи между химической структурой и цитотоксичностью ионных жидкостей и **проанализированы** подходы к получению ионных конъюгатов с заданной биологической активностью;

изучены механизмы цитотоксичности ионных жидкостей;

продемонстрировано возможное влияние микроструктурирования в средах ионных жидкостей на их цитотоксичность;

изучены возможности применения ионных жидкостей для целенаправленного влияния на цитотоксичность других веществ;

разработан новый подход, позволяющий проводить быструю предварительную оценку опасности химических процессов для человека и других живых организмов (профили токсичности реакций); разработанный подход **опробован** на примере широко использующихся в современной химии реакций с металлосодержащими катализаторами и различными системами растворителей, включая ионные жидкости.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что впервые проведено масштабное исследование цитотоксичности 25 ионных жидкостей с катионами и анионами различной природы на 7 линиях клеток человека и на основании полученных данных определены элементы химической структуры, оказывающие наибольшее влияние на цитотоксичность. Продемонстрирована способность ионных жидкостей с классическими катионами на основе имидазолия, пиридиния, пирролидиния и аммония повреждать в клетках митохондрии и вызывать апоптоз. Изучены подходы к получению ионных жидкостей, проявляющих низкую и высокую цитотоксичность (содержащих вещества природного происхождения и лекарственные препараты,

соответственно). Впервые затронут вопрос возможной взаимосвязи между микроструктурированием, наблюдаемым в средах ионных жидкостей, и их цитотоксичностью. Разработан новый подход, позволяющий оценивать потенциальную опасность химических процессов для живых организмов на основании полулетальных доз и полумаксимальных цитотоксических концентраций веществ, участвующих в этих процессах и образующихся в ходе их протекания.

Применительно к проблематике диссертации результативно (эффективно, то есть с получением обладающих новизной результатов) изучены цитотоксические эффекты, оказываемые ионными жидкостями с катионами и анионами различного строения на культуры клеток человека, показана способность ионных жидкостей нарушать работу митохондрий в клетках; **впервые проведен** масштабный анализ корреляций между определенными структурными фрагментами ионных жидкостей и их цитотоксичностью. Также на примере ионного конъюгата противоракового препарата митоксантрона **впервые показана** возможность использования имидазолиевых ионных меток для снижения предела детектирования лекарственного препарата методом масс-спектрометрии с ионизацией электрораспылением, что, в свою очередь, позволило изучить накопление ионного конъюгата в образцах, содержащих небольшое число клеток. **Впервые продемонстрирована** возможная связь между формированием микроструктур в средах ионных жидкостей и их смесях и проявляемой ими цитотоксичностью. **Предложен новый подход** к оценке потенциального токсического воздействия химических процессов на человека и другие живые организмы, заключающийся в построении профилей токсичности соответствующих процессов и реакций. Этот подход опробован на реакциях, находящих широкое применение в современном органическом синтезе.

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

предложена наглядная схема для подбора химических структур ионных жидкостей с низкой и высокой цитотоксичностью;

на примере салициловой кислоты и митоксантрона **показана** возможность успешного внедрения лекарственных препаратов в ионные жидкости в рамках концепции «активный фармацевтический ингредиент – ионная жидкость (АФИ-ИЖ)»;

продемонстрировано использование имидазолиевых ионных меток для значительного снижения предела детектирования митоксантрона методом масс-спектрометрии с ионизацией электрораспылением, в результате чего появилась возможность изучить накопление соответствующего ионного конъюгата митоксантрона в образцах, содержащих не более ста отдельных клеток человека;

показана возможность применения ионных жидкостей для влияния на цитотоксичность лекарственных препаратов в смесях;

в рамках исследования возможных фитотоксических эффектов простых солей переходных металлов, находящих широкое применение в катализе (железо, медь, никель, родий, палладий), **впервые выявлено** сильное фитотоксическое воздействие хлорида родия(III) на виды растений, имеющие сельскохозяйственное значение (горох посевной, люпин узколистный, огурец обыкновенный), и продемонстрирована высокая фитотоксичность неорганических солей никеля и меди;

разработана концепция построения профилей токсичности химических реакций на основании полулетальных доз и полумаксимальных цитотоксических концентраций участвующих в них веществ; данная концепция опробована более чем на 100 химических реакций, для которых проанализирован вклад исходных веществ, катализаторов и растворителей в общую токсичность процесса.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

экспериментальные работы выполнены на высоком уровне, анализ полученных веществ проведен на современном сертифицированном

оборудовании, обеспечивающем надежность полученных данных. Состав и структура соединений, обсуждаемых в диссертационной работе, подтверждены данными одномерной спектроскопии ядерного магнитного резонанса (ЯМР) на ядрах ^{1}H, ^{13}C, ^{19}F и ^{31}P, масс-спектрометрии высокого разрешения и элементного анализа; цитотоксичность веществ исследована с применением современных методик с приведением соответствующей статистики;

идея базируется на обобщении и анализе литературных данных по цитотоксичности ионных жидкостей с различными химическими структурами, а также по токсичности востребованных в катализе переходных металлов и по способам оценки опасности химических процессов для окружающей среды;

тематика диссертации является **новой** для ФГБУН ИОХ РАН; в работе **использованы** современные системы сбора и обработки научно-технической информации: электронные базы данных Reaxys (Elsevier), SciFinder (Chemical Abstracts Service), Web of Science (Thomson Reuters), Scopus (Elsevier), PubMed (NLM) и PubChem (NLM), а также полные тексты научных статей и книг.

Личный вклад соискателя состоит в поиске, анализе и обобщении научной информации по биологической активности, в частности, цитотоксичности ионных жидкостей и различных соединений переходных металлов. Егорова К.С. самостоятельно выполняла или непосредственно руководила выполнением описанных в диссертации химических экспериментов. Значительная часть биологических экспериментов выполнена Егоровой К.С. единолично либо с ее непосредственным участием. Биологические исследования проводились совместно с сотрудниками Лаборатории молекулярной иммунологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации и кафедры генетики Биологического факультета Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова; элементный анализ в исследованиях фитотоксичности переходных металлов выполнен при участии НИИ химии и механики и Института физической химии и электрохимии им. А.Н. Фрумкина

РАН. Егорова К.С. обрабатывала и интерпретировала полученные результаты, осуществляла апробацию работ на конференциях и выполняла подготовку публикаций по выполненным исследованиям.

Диссертация охватывает вопросы поставленной научной задачи по исследованию биологической активности ионных жидкостей с целью выявления элементов химической структуры, оказывающих на нее решающее влияние, и разработке нового способа оценки потенциальной опасности химических реакций для живых организмов. Диссертационная работа соответствует критерию внутреннего единства, что подтверждается наличием последовательного плана исследования, основной идейной линии, законченности исследования, концептуальности и взаимосвязи выводов. Опубликованные в печати работы и автореферат в полной мере отражают основное содержание работы. Тематика диссертации соответствует Приоритетным направлениям развития науки, технологий и техники РФ и Перечню критических технологий РФ.

Диссертационный совет пришёл к выводу, что диссертация представляет собой научно-квалификационную работу, которая соответствует критериям, установленным в п. 9 «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 именно, в диссертации разработаны следующие теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как научное достижение: впервые на основании исследования цитотоксичности ионных жидкостей с различными химическими структурами катионов и анионов четко определены элементы, оказывающие наибольшее влияние на цитотоксичность и продемонстрирована способность ионных жидкостей с катионами на основе

имидазолия, пиридиния, пирролидиния и аммония и анионами различной природы вызывать гибель клеток путем апоптоза, вероятно, вследствие нарушения работы митохондрий. Проведен анализ подходов, позволяющих получать ионные жидкости как с низкой, так и с высокой цитоткосичностью и продемонстрирована возможность успешного получения ионных жидкостей на основе лекарственных препаратов. Впервые изучена возможная связь между микроструктурированием в ионных жидкостях и проявляемой ими цитотоксичностью и показана возможность использования ионных жидкостей для направленного влияния на цитотоксичность других веществ. Предложен новый подход к оценке вредоносного влияния химических процессов на живые организмы. Полученные результаты вносят существенный вклад в понимание фундаментальных аспектов биологической активности ионных жидкостей, а также анализ опасности химических процессов для окружающей среды. На основании этого диссертационный совет принял решение присудить Егоровой Ксении Сергеевне ученую степень доктора химических наук по специальности 1.4.9 – Биоорганическая химия.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 17 человек, из них 17 докторов наук (в том числе 6 докторов наук по профилю рассматриваемой диссертации), участвовавших в заседании, из 24 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за присуждение ученой степени 17, против присуждения ученой степени 0, недействительных бюллетеней 0.

Председатель диссертационного совета
академик М.П. Егоров

Ученый секретарь
диссертационного совета д.х.н. Г.А. Газиева

9 ноября 2022 года