

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

экспертной комиссии диссертационного совета

Комиссия диссертационного совета 24.1.092.01 по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата химических наук при ИОХ РАН в составе д.х.н., чл.-корр., проф. Злотин С. Г. (председатель), д.х.н., проф. Веселовский В. В., д.х.н., Старосотников А. М., рассмотрев диссертацию и автореферат диссертации **Уварова Дениса Юрьевича «Новые BODIPY с карбо- и гетероциклическими фрагментами: синтез, фотофизические свойства и оценка возможности применения в биовизуализации»**, (научный руководитель – к.х.н., с.н.с. Волкова Ю. А.), представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3.- органическая химия, установила:

Диссертационная работа Уварова Д.Ю. “Новые BODIPY с карбо- и гетероциклическими фрагментами: синтез, фотофизические свойства и оценка возможности применения в биовизуализации” посвящена решению задач, представляющих несомненный научный и практический интерес.

Актуальность темы исследования. В развитии современной биологии и биохимии ключевую роль играют синтетические органические красители, широко применяющиеся в качестве флуоресцентных маркеров. Флуоресцентная визуализация позволяет исследователям в реальном времени наблюдать динамику внутриклеточных взаимодействий, что невозможно при использовании традиционных методов микроскопии. Её преимуществом является возможность селективного мечения клеточных структур, таких как клеточные органеллы, белки или метаболиты. По сравнению с флуоресцентными белками и квантовыми точками флуоресцентные маркеры на основе синтетических органических красителей, как правило,

характеризуются минимальным влиянием на функцию и локализацию целевых молекул/структур, а также высокой чувствительностью к параметрам микроокружения, таким как pH, вязкость, концентрация ионов или активность ферментов.

Флуоресцентные маркеры, как правило, состоят из сигнальной группы (флуорофор или хромофор) и рецепторного модуля, отвечающего за селективность накопления или связывания в клетке. Однако направленная разработка флуоресцентных маркеров зачастую затруднена низкой воспроизводимостью оптических характеристик красителей при переходе от исследований «в кювете» к экспериментам *in vivo*, что обусловлено гетерогенной природой клеточного микроокружения. Межмолекулярные взаимодействия, локальные изменения биохимических параметров (таких как pH и редокс-потенциал) или неспецифические взаимодействия с клеточными компонентами могут существенным образом влиять на отклик флуоресцентного маркера. В связи с чем актуальным в области разработки зондов с прогнозируемыми и улучшенными характеристиками для применения в живых системах остается систематическое изучение взаимосвязей структура-оптические свойства флуоресцентных красителей.

В последние годы было показано, что перспективной платформой для разработки флуоресцентных маркеров является флуорофор – 4,4-дифтор-4-бора-3а,4а-диаза-*s*-индацен (BODIPY). Помимо таких спектральных характеристик, как узкие полосы поглощения и испускания, высокие молярные коэффициенты экстинкции и квантовые выходы флуоресценции, этот класс соединений обладает широкими возможностями вариативности структур. Кроме того, важной особенностью BODIPY красителей является возможность направленной оптимизации их фотофизических характеристик за счет химической функционализации пиррольных фрагментов.

Научная новизна. Впервые проведено систематическое изучение влияния гетероциклических остатков, таких как аза-макроциклы, 1,3,4-тиадиазолы и бензаннелированные 1,3-азолы, в положениях 2 и 6 на

оптические свойства красителя BODIPY. Впервые осуществлен синтез BODIPY, функционализированных через метиленовые мостики по положениям 2 и 6 флуорофора цикленовыми остатками, а также непосредственно замещенных по положению 2 бензоксазольным фрагментом. Путем рациональной модификации BODIPY азамacroциклическими фрагментами были разработаны новые водорастворимые AIE-активные производные BODIPY. Впервые продемонстрирована общность метода синтеза BODIPY, модифицированных по положениям 2 и 6 флуорофора 1,3,4-тиадиазольными и бензаннелированными 1,3-азольными заместителями. Впервые продемонстрировано влияние функциональных заместителей в гетероциклических фрагментах, синтезированных производных BODIPY на сенсорные свойства красителей по отношению к pH, диэлектрической проницаемости и окислительно-восстановительным свойствам среды. Впервые показано, что введение флуорофора BODIPY в 21-положение нейростероидного ядра через аминокислотный линкер является эффективной стратегией создания флуоресцентных маркеров для визуализации нейронов головного мозга.

Практическая значимость работы. Предложен новый флуоресцентный маркер — 2-((1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил)метил)-1,3,5,7-тетраметил-8-фенил-4,4-дифтор-4-бора-3a,4a-диаза-s-индацен, демонстрирующий избирательное накопление в лизосомах. Данный краситель обладает комплексом преимуществ, выделяющих его на фоне известных аналогов: высокой чувствительностью к параметрам микроокружения с линейным откликом на их изменения, сохранением стабильности в физиологическом диапазоне температур, биосовместимостью, хорошей водорастворимостью, а также устойчивостью к ионам металлов (K^+ , Na^+ и других), характерных для биологических сред. В ряду синтезированных конъюгатов аллопрегнанолонa с BODIPY идентифицировано соединение, выступающее в роли частичного агониста

ГАМК_A-рецептора. Важным свойством данного производного является его способность к селективной визуализации клеток Пуркинье и нейрональных популяций в срезах гиппокампа, сохраняющаяся даже в условиях глиального окружения (астроциты). Это открывает перспективы для создания на его основе инструментов для изучения фундаментальных процессов поглощения, внутриклеточного транспорта и биотрансформации нейростероидов.

Достоверность результатов. Достоверность результатов обеспечивалась совокупностью физико-химических методов анализа, использованных для характеристики синтезированных соединений (спектроскопия ЯМР, масс-спектрометрия высокого разрешения, УФ- и флуоресцентная спектроскопия). Структура избранных соединений установлена методом рентгеноструктурного анализа. Фотофизические исследования и эксперименты по биовизуализации проводились в соответствии с современными международными протоколами, адаптированными из публикаций в высокорейтинговых научных журналах.

Личный вклад автора. Автор провел исследование: изучил литературу, синтезировал новые соединения и исследовал их свойства в растворах и пленках. Непосредственно участвовал в постановке задач, планировании экспериментов, анализе данных спектроскопии (ЯМР, УФ, флуоресценция) и масс-спектрометрии, а также в подготовке публикаций и тезисов для конференций.

Опубликованные материалы и автореферат полностью отражают основное содержание работы.

Диссертация отвечает требованиям, предъявляемым ВАК к работам на соискание степени кандидата химических наук, и может быть представлена к защите по специальности 1.4.3. – органическая химия. По теме диссертации соискатель имеет 3 публикации, в рецензируемых научных журналах, а также индексируемых Web of Science и Scopus и входящих в список ВАК, а также 4 тезиса докладов всероссийских и международных конференций.

Межлабораторный научный colloquium Лаборатории химии стероидных соединений (№ 22), Лаборатории гетероциклических соединений им. А.Е. Чичибабина (№ 3) и Лаборатории направленной функционализации органических молекулярных систем (№ 33) и лабораторный рецензент на заседании 9 сентября 2025 г. (протокол № 42) рекомендовали диссертационную работу Уварова Д.Ю. к защите по присуждению ученой степени кандидата химических наук.

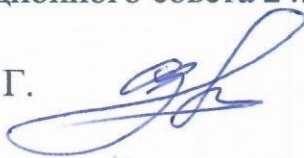
Исходя из вышеизложенного, можно утверждать, что по актуальности, объему, уровню выполнения, новизне полученных результатов диссертационная работа “Новые BODIPY с карбо- и гетероциклическими фрагментами: синтез, фотофизические свойства и оценка возможности применения в биовизуализации” Уварова Д. Ю. соответствует критериям пункта 9 Положения о порядке присуждения ученых степеней, утвержденным постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842, является научно-квалификационной работой. Экспертная комиссия рекомендует диссертационную работу Уварова Д. Ю. к защите на диссертационном совете 24.1.092.01 ИОХ РАН по присуждению ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. – органическая химия.

Рекомендуемые официальные оппоненты (д.х.н., проф. Бирин К.П., в.н.с. Института физической химии и электрохимии им. А.Н. Фрумкина РАН и к.х.н. Павлова М. А., с.н.с. Института элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН) и ведущая организация (ФГБУН Федеральный исследовательский центр «Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского Сибирского отделения Российской академии наук» (ФИЦ ИРИХ СО РАН)) выбраны соответственно профилю диссертационной работы.

Решение диссертационного совета о приеме к защите кандидатской диссертации Уварова Д.Ю. по теме “Новые BODIPY с карбо- и гетероциклическими фрагментами: синтез, фотофизические свойства и

оценка возможности применения в биовизуализации” принято 22 октября 2025 года на заседании диссертационного совета 24.1.092.01.

д.х.н., чл.-корр., проф. Злотин С. Г.



д.х.н., проф. Веселовский В. В.



д.х.н., Старосотников А. М.



Подписи д.х.н., чл.-корр., проф. Злотина С. Г., д.х.н., проф. Веселовского В. В., д.х.н. Старосотников А. М. заверяю

Ученый секретарь ИОХ РАН, к.х.н.



И. К. Коршевец

22 октября 2025

