

«Утверждаю»

Проректор Федерального государственного
бюджетного образовательного учреждения
высшего образования «Московский государственный
университет имени М.В. Ломоносова»



А.А. Федянин
А.А. Федянин

«15» *мая* 2023 г.

Отзыв

ведущей организации ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова» на диссертационную работу Устимовой Марии Алексеевны на тему «РАЗРАБОТКА ФЛУОРЕСЦЕНТНЫХ РЕАГЕНТОВ НА ОСНОВЕ СТИРИЛОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ДЛЯ ВНУТРИКЛЕТОЧНОЙ ВИЗУАЛИЗАЦИИ», предоставленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальностям 1.4.3 – органическая химия, 1.4.4 – физическая химия.

1. Актуальность темы исследования

Анализ литературы последних лет показывает, что малые молекулы с флуоресцентными свойствами активно используются в биологических исследованиях как молекулярные зонды, индикаторы и клеточные красители. При этом успех исследования часто определяется удачным выбором подходящего флуорофора для визуализации биохимического или биологического процесса. Одними из важных классов флуорофоров для биологии и медицины, доказавшими свою эффективность, являются стироловые красители. Их физико-химические и биологические характеристики (высокий квантовый выход флуоресценции, большой Стоксов сдвиг, низкая цитотоксичность) соответствуют требованиям, предъявляемым к флуоресцентным реагентам, используемым для биохимических и медицинских целей. Одновременно, стироловые красители обычно могут быть получены сравнительно простыми и доступными методами синтеза и характеризуются высокой фотостабильностью по сравнению с другим широко используемым в настоящее время классом соединений - цианиновыми красителями. Учитывая высокую востребованность соединений данного класса, разработка методов

синтеза и изучение свойств новых стироловых флуорофоров с улучшенными физико-химическими и биологическими характеристиками по-прежнему является высоко актуальной задачей.

Таким образом, **актуальность** диссертационной работы не вызывает сомнений в связи с практической и теоретической значимостью разработки синтетических подходов и исследования новых типов флуоресцентных стироловых производных.

2. Научная новизна, теоретическая и практическая значимость

Научная новизна и значимость диссертационной работы заключаются в следующем:

1. В работе впервые разработаны и оптимизированы методы синтеза ранее не описанных моностироловых производных, а также гомодимерных и гетеродимерных бисстироловых красителей на их основе.

2. Проведено комплексное физико-химическое исследование влияния комплексообразования краун-содержащего бисстиролового красителя с различными катионами металлов на оптические характеристики и фотоиндуцированный перенос энергии между хромофорными фрагментами изучаемой молекулы. Выявлено, что полученный в рамках диссертационной работы краун-содержащий бисстироловый краситель может использоваться для распознавания катионов металлов различной природы и ратиометрического детектирования ионов Hg^{2+} в клетках линии A549.

3. Изучено взаимодействие симметричных бисстироловых красителей с дц-ДНК, в результате проведенного исследования обнаружено образование агрегатов различной хиральности. Обнаружены несимметричные бисстироловые красители, способные демонстрировать флуоресцентный отклик на присутствие ДНК, находящейся в смеси с РНК. Выявлено влияние структурной организации бисстироловых красителей на связывание с ДНК.

4. Найден и количественно охарактеризован фотоиндуцированный перенос энергии в несимметричных бисстироловых красителях, протекание которого сохраняется в комплексе с катионами металлов, с бисмолекулой, а также во внутриклеточной среде.

Помимо этого, в процессе выполнения диссертационной работы получена, выделена и подробно охарактеризована серия органических производных, многие из которых благодаря наличию в составе реакционноспособных центров представляют несомненный интерес для использования в дальнейших превращениях, что представляет дополнительную **практическую ценность** данной работы.

3. Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов

Полученные результаты диссертационной работы Устимовой М.А. представляют интерес для коллективов, работающих в области химии флуоресцентных красителей, органической химии и физической химии: Московский государственный университет им. М.В.Ломоносова (Химический факультет), ФБГУН Институт элементоорганической химии им. А.Н.Несмеянова РАН, ФБГУН Институт органической химии им. Н.Д.Зелинского РАН, Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет), Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского, ФБГУН Институт органической химии Уфимского научного центра РАН, Российский химико-технологический университет им. Д.И.Менделеева, Казанский (Приволжский) Федеральный университет, ФБГУН «Федеральный исследовательский центр «Казанский научный центр Российской академии наук» (Институт органической и физической химии им. А.Е.Арбузова КазНЦ РАН) и др. Данные, полученные в диссертационном исследовании, могут быть рекомендованы для использования в учебном процессе как в общих курсах органической и физической химии, так в спецкурсах для студентов ведущих федеральных и национальных исследовательских университетах.

4. Структура и содержание работы

Диссертация состоит из введения, литературного обзора, обсуждения полученных результатов, экспериментальной части, выводов, списка литературы, списка основных сокращений и обозначений, списка публикаций автора по теме диссертации. Список литературы включает 211 наименований (с учетом собственных публикаций автора).

Во **введении (первая глава)** обосновывается актуальность и степень разработанности выбранной темы диссертационного исследования, сформулированы цели и задачи исследования.

Вторая глава представляет собой обзор литературных данных, посвященных основным классам органических флуоресцентных красителей, применяемых для нековалентного мечения биомолекул и внутриклеточных органелл, а также фотофизическим свойствам красителей и их комплексов. В заключительной части обзора литературы делается обоснованный вывод о том, что к настоящему времени в литературе представлено ограниченное число сложных гибридных молекул бисхромофорных красителей, важных для глубокого изучения и понимания различных биохимических и биомеханических процессов, поэтому разработка и применение новых гибридных красителей для биологии и медицины является актуальной научной проблемой.

Третья глава посвящена обсуждению полученных автором данных по синтезу и исследованию свойств серии гомо- и гетеро-димерных бисстирилпиридиниевых красителей, содержащих в фенильном ядре алкокси- и диалкиламино- группы.

В четвертой главе подробно описываются методики синтеза целевых стириловых красителей, приводятся методики их физико-химической характеристики.

В выводах представлены основные результаты диссертационного исследования, а также перспективы дальнейшей разработки темы. **Выводы в полной мере соответствуют** диссертационному исследованию и **адекватно описывают** полученные результаты.

По диссертации имеются некоторые **вопросы и замечания**:

1. Почему для синтеза соединений **10** и **11** необходимо использовать различные условия конденсации? Варьировались ли условия получения соединения **11** из альдегида и метилпиридина, и тестировались ли в этой реакции те же условия, что были использованы при синтезе соединения **10** (пиперидин, уксусная кислота, уксусный ангидрид)? Аналогичный вопрос по синтезу соединения **13**, для которого тоже приводятся только данные по получению с использованием *t*-BuOK.

2. Соединение **4** на Схеме 5 представлено (и описано в тексте обсуждения) как диiodид, тогда как то же соединение на Рис. 1 изображено как иодидобромид, какая из структур верная? Аналогичный вопрос по Схеме 8 и Рис. 2, где соединение **6** в одном случае изображено как иодидобромид, а в другом – как диiodид.

3. С. 90-91: как рассчитывались уровни энергий ВЗМО и НСМО по электрохимическим данным? Хорошо бы указать это в основном тексте.

4. Хотелось бы видеть в конце обсуждения результатов финальный вывод-обобщение по очень большой и тщательно выполненной части физико-химических и биологических исследований (оптимальный из синтезированных краситель для визуализации, формулировка соотношений «структура-свойство», и т.п.). Некоторые обобщения сформулированы в разделе выводы как перспективы развития темы; возможно, следовало бы более подробно обсудить эти вопросы.

5. Описание синтеза соединений в экспериментальной части начинается с соединения **9**, а соединения с более ранними номерами постепенно обнаруживаются в экспериментальной части спустя несколько страниц. Это несколько затрудняет поиск информации о нужных соединениях, желательно было бы продумать более последовательную нумерацию.

6. Раздел «выводы»: номера соединений в этом разделе не очень показательны; целесообразно было бы помимо номеров привести названия соединений.

Высказанные замечания носят, в основном, технический характер и не снижают научной значимости и имеющихся достоинств выполненной диссертантом работы. Полученные результаты, отражающие большой фактический материал, представляют как практический, так и теоретический интерес.

Текст автореферата, а также статьи, опубликованные в рецензируемых журналах, представление полученных результатов на конференциях в полном объёме отражают содержание диссертационной работы. Выводы, сделанные автором, обоснованы.

5. Достоверность основных положений и выводов

Достоверность результатов обеспечена тщательностью проведения эксперимента и применением современных физико-химических методов разделения и установления строения синтезированных продуктов, их согласованностью с литературными данными. Приведённые в диссертации **основные положения и выводы** полностью аргументированы и **не вызывают сомнений в их достоверности**.

6. Публикации, отражающие основное содержание диссертации

Основные положения работы опубликованы в 12 тезисах Международных и Всероссийских конференций и 9 статьях в научных журналах (6 – в научных изданиях, рекомендованных ВАК РФ, 3 – в журнале, включенном в РИНЦ).

7. **Автореферат** в полной мере отражает основное содержание и соответствует основным положениям диссертации и требованиям ВАК РФ. Содержание автореферата соответствует паспортам специальности 1.4.3 - органическая химия, 1.4.4 – физическая химия.


8. Заключение по работе

Таким образом, диссертационная работа Устимовой Марии Алексеевны «Разработка флуоресцентных реагентов на основе стироловых производных для внутриклеточной визуализации» представляет собой полноценную, завершённую научно-квалификационную работу, демонстрирует высокий уровень квалификации диссертанта и **соответствует** всем требованиям, предъявляемым к работе на соискание ученой степени кандидата химических наук, обозначенным в п.п. 9-14 Положения ВАК « О порядке присуждения ученых степеней», утверждённом постановлением Правительства

Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (с изменениями, внесенными Постановлением Правительства РФ от 21 апреля 2016 г. № 355), а ее автор, Устимова Мария Алексеевна, безусловно, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальностям 1.4.3 – Органическая химия, 1.4.4 – Физическая химия.

Отзыв подготовила:

Д.х.н., профессор кафедры органической химии
Химического факультета МГУ
имени М.В.Ломоносова

 Белоглазкина Елена Кимовна

Отзыв заслушан и утвержден на заседании кафедры органической химии Химического факультета Московского государственного университета имени М.В.Ломоносова, протокол заседания № 13 от «11» мая 2023г.

Заведующий кафедрой органической химии
Химического факультета
МГУ имени М.В.Ломоносова


 Ненайденко Валентин Георгиевич

Контактная информация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», 119991, Российская Федерация, Москва, Ленинские горы, д. 1
8 (495) 939-10-00, info@rector.msu.ru, <https://msu.ru>

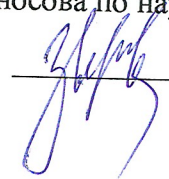
Секретарь заседания:

д.х.н.

 Белоглазкина Елена Кимовна

Зам. декана Химического факультета МГУ имени М.В.Ломоносова по научной работе,

д.х.н

 М.Э.Зверева