

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор Федерального государственного
бюджетного учреждения науки Иркутский
институт химии им. А. Е. Фаворского
Сибирского отделения РАН
доктор химических наук



А.В. Иванов

“25” сентября 2023 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации

на диссертационную работу

Панфилова Михаила Андреевича

«СИНТЕЗ ФЛУОРЕСЦЕНТНЫХ ИНДИКАТОРОВ И ФОТОАКТИВИРУЕМЫХ
ДОНОРОВ ОКСИДА АЗОТА (II)»,

представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук
по специальности 1.4.3. Органическая химия

Оксид азота (II), который в обычных условиях представляет собой токсичный и малоустойчивый газ, играет важную роль в ряде биохимических процессов, происходящих в организме человека. NO является сигнальной молекулой в иммунной, нервной и сосудистой системах, а нарушение его регуляции может вызывать различные заболевания. В биомедицинских исследованиях востребованы молекулярные инструменты как для управляемой генерации оксида азота (II) *in vitro* и *in vivo*, так и для его детектирования с помощью флуоресцентной микроскопии. Таким образом, диссертационная работа Панфилова Михаила Андреевича, посвященная разработке новых доступных и эффективных функциональных красителей для исследований биологической роли оксида азота на основе акридона, BODIPY и аза-BODIPY, является **актуальной и практически значимой**.

Диссертация Михаила Андреевича изложена на 154 стр., содержит 38 рисунков, 83 схемы и 5 таблиц. Работа состоит из введения, литературного обзора,

обсуждения результатов, выводов, экспериментальной части, списка литературы (включающего 192 источника), а также приложения.

Во введении диссертантом сформулированы цели и задачи диссертационного исследования, его актуальность, научная новизна, теоретическая и практическая значимость. Глава 1 (литературный обзор) состоит из двух частей. В первой части обзора проанализированы синтез и свойства основных классов фотоактивируемых доноров оксида азота (II) на основе малых органических молекул (*N*-нитрозо-соединений, *орто*-замещенных нитроаренов и упакованных NONO-атов). Во второй части обзора рассмотрены методы детектирования оксида азота (II) на основе необратимых реакций органических соединений (*орто*-диаминофениленов, производных дигидропиридина, и др.), в результате которых образуются флуоресцентные продукты. Автором проанализирована современная литература (более 130 источников, преимущественно за последние 20 лет), что позволило в выводах по обзору сформулировать основные проблемы в области молекулярных инструментов для исследований, связанных с оксидом азота (II).

В главах 2 и 3 (обсуждение результатов) приведены результаты собственных исследований автора. По каждой из поставленных задач получены новые результаты, имеющие необходимые элементы **научной новизны и практической значимости**. Так, в главе 2 автор описывает разработку методов синтеза новых потенциальных флуоресцентных зондов на основе акридона, фрагмент которого ранее практически не использовался для детектирования NO. Синтезирована серия ранее неизвестных диамино-замещенных производных акридона, исследованы их спектральные характеристики. Продемонстрирована способность одного из полученных соединений визуализировать накопление оксида азота (II) в клетках линии Jurkat.

В главе 3 автор представил свои результаты по разработке активируемых светом доноров оксида азота (II) на основе красителей BODIPY и аза-BODIPY. Автор успешно синтезировал большую серию ранее неизвестных соединений, объединяющих в своей структуре фрагменты данных красителей и потенциальных доноров NO со стерически напряженными нитрогруппами и *N*-нитрозоаминогруппами. Исследование спектральных характеристик позволило выявить перспективные для практического применения красители, сочетающие

высокую (по сравнению с литературными примерами) эффективность высвобождения NO и возможность использования света видимого и ближнего ИК диапазонов. Для одного из полученных аза-BODIPY красителей было обнаружено интересное явление обратного захвата NO, что может найти применение для разработки буферных систем для биологических исследований.

Несомненным достоинством диссертации Михаила Андреевича является то, что работа не ограничивается разработкой методов синтеза новых органических соединений. Автор активно исследовал фотохимические свойства полученных продуктов, а также взаимодействовал с коллегами биологами и физиками, что, в частности, позволило разработать систему для точного управления концентрацией NO в водной среде *in vitro*.

Глава 4 (экспериментальная часть) описывает использованные в работе методы анализа, методики получения и физико-химические характеристики синтезированных соискателем органических соединений (всего более 40 соединений, большая часть из которых описана впервые), а также методики, использованные для определения выделяемого NO.

Принципиальных замечаний по материалу диссертации нет. При прочтении диссертации возникли следующие вопросы и замечания:

- 1) Фотодоноры NO в результате облучения светом образуют новые стабильные продукты, в связи с чем мощным инструментом для изучения этого процесса может служить спектроскопия ЯМР. По какой причине автор не использовал этот метод в своих исследованиях?
- 2) В ряду красителей **136-140** одно из соединений (**136**) показало аномально высокую (по сравнению с аналогами) эффективность флуоресценции. К сожалению, автор не предоставил удовлетворительного объяснения этого результата.
- 3) В тексте диссертации встретился ряд досадных неточностей и недоработок: общепринятый термин «квантовый выход» местами заменен на английскую аббревиатуру (QY) и на некорректный вариант «квантовая эффективность»; в экспериментальной части отсутствует описание продукта **142b**; стр. 41 «протонировании OH⁻ группы».

Приведенные вопросы и небольшие замечания ни в коем случае не снижают ценности полученных автором результатов. В целом, диссертационная работа Панфилова Михаила Андреевича выполнена на высоком экспериментальном и теоретическом уровне и представляет собой комплексное и законченное научное исследование, в котором решена научная задача по разработке удобных методов синтеза флуоресцентных индикаторов и фотоактивируемых доноров оксида азота (II).

Полученные результаты представляют как практический, так и теоретический интерес и могут быть использованы исследовательскими коллективами химических институтов и факультетов МГУ, СПбГУ, Южного федерального университета (г. Ростов-на-Дону), ИОХ РАН (г. Москва), ИриХ СО РАН (г. Иркутск), НИОХ СО РАН (г. Новосибирск), ИОС УрО РАН (г. Екатеринбург) при проведении экспериментальных исследований, а также в курсах, посвященных химии гетероциклических соединений. Текст автореферата, а также 3 статьи, опубликованные автором в рецензируемых журналах, представление полученных результатов на конференциях в полном объеме передают содержание диссертационной работы. Выводы, сделанные автором, четко сформулированы, обоснованы и отражают основное содержание работы.

Содержание автореферата и диссертации соответствует паспорту специальности 1.4.3 Органическая химия.

Таким образом, рассматриваемая диссертационная работа соответствует специальности 1.4.3. Органическая химия и удовлетворяет всем требованиям «Положения о присуждении ученых степеней» (утверждено Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 с изменениями Постановлений Правительства РФ от: 21.04.2016 г. № 335; 02.08.2016 г. № 748; 29.05.2017 г. № 650; 20.03.2021 г. № 426), предъявляемым ВАК Минобрнауки России к кандидатским диссертациям, а ее автор, Панфилов Михаил Андреевич, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 Органическая химия.

Отзыв составлен заведующим Лабораторией фотоактивных соединений ФГБУН Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН, д.х.н., А.Г. Львовым.

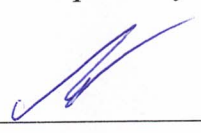
Отзыв обсужден и единогласно утвержден на совместном заседании Лаборатории галогенорганических соединений, Лаборатории фотоактивных соединений и Лаборатории фармацевтической и медицинской химии ФГБУН Иркутского института химии им. А.Е. Фаворского СО РАН (протокол № 14 от 12 сентября 2023 г).

Львов Андрей Геннадьевич 

доктор химических наук (специальность 1.4.3. Органическая химия),
заведующий Лабораторией фотоактивных соединений,
ФГБУН Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского
Сибирского отделения Российской академии наук (ИРИХ СО РАН)
664033, Российская Федерация, г. Иркутск, ул. Фаворского, 1;
тел.: +7 (916) 259-58-64;
e-mail: lvov-andre@yandex.ru
25.09.2023

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского Сибирского отделения Российской академии наук, г. Иркутск (ФГБУН Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН);
664033, Российская Федерация, Иркутская область, г. Иркутск, ул. Фаворского, 1;
тел.: +7 (3952) 51-14-31; факс: +7 (3952) 41-93-46;
e-mail: irk_inst_chem@irioch.irk.ru
сайт: www.irkinstchem.ru

Я, Львов Андрей Геннадьевич, согласен на включение моих персональных данных в документы, связанные с работой диссертационного совета 24.1.192.01, и их дальнейшую обработку


_____ А.Г. Львов

Подпись А.Г. Львова заверяю.

Ученый секретарь ИРИХ СО РАН

к.х.н. Т.Н. Комарова 

