

## ОТЗЫВ

**на автореферат диссертационной работы Моршнева Филиппа Константиновича «Хлориновые фотосенсибилизаторы для антимикробной и противоопухолевой ФДТ: синтез, физико-химические свойства, биологическая активность», представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальностям 1.4.4 Физическая химия и 1.4.3 Органическая химия**

Фотодинамическая терапия (ФДТ) является уникальным методом лечения онкологических заболеваний. В последнее время для борьбы с бактериальными инфекциями получила распространение так называемая «антибактериальная фотодинамическая терапия» (аФДТ), использование которой может заметно повлиять на распространение подобных заболеваний. Антимикробная ФДТ, как и классическая ФДТ, использует селективное накопление в опухолях и микробных клетках специальных веществ – фотосенсибилизаторов (ФС), которые под действием света определённой длины волны способны генерировать активные формы кислорода, вызывающие гибель патогенов и деградацию опухолевой ткани путём запуска каскада фотохимических реакций. К сожалению, аФДТ имеет ряд известных ограничений: слабая проникающая способность света в биологическую ткань, сложности с селективностью накопления ФС в целевых клетках, сложность с фотоинактивацией грамотрицательных микроорганизмов и их биопленок и т.д. При этом известно, что даже для клинически одобренных ФС второго поколения, созданных на базе природного хлорина  $e_6$ , многие ключевые закономерности поведения в жидких средах, моделирующих микроокружение препаратов *in vivo*, не установлены, что, в свою очередь, затрудняет направленную модификацию новых ФС для повышения эффективности аФДТ. Таким образом, очевидно, что разработка синтетических подходов к получению новых фотосенсибилизаторов на основе хлорина  $e_6$  и проведение мультидисциплинарных исследований, направленных на установление влияния природы функциональных заместителей на физико-химические характеристики водных и неводных растворов фотосенсибилизаторов, а также противоопухолевую и антимикробную активность потенциальных фотосенсибилизирующих агентов является первостепенной задачей.

В рамках представленной соискателем работы успешно решен ряд задач: получены и охарактеризованы новые фотосенсибилизаторы на основе хлорина  $e_6$ , содержащие пиперазиновый или аргининовый функциональные фрагменты; исследована темновая- и фотоустойчивость заряженных хлориновых ФС в растворах, моделирующих окружение макроциклов при проведении сеанса ФДТ; впервые установлен характер влияния функциональных заместителей в молекулах рассматриваемых в работе соединений на эффективность генерации синглетного кислорода в воде и *n*-октанол, а также на межфазное распределение красителей в системе фосфатно-солевой буфер/*n*-октанол; впервые изучено связывание полученных соединений как экзо-, так и эндогенными носителями; установлено, что как заряженные, так и нейтральные хлорины способны образовывать прочные комплексы со средствами доставки, однако при попадании в васкулярную систему, они перераспределяются с экзогенных на эндогенные носители, где неэлектролитные и монокатионные макроциклы переносятся липопротеинами, а анионные – альбуминовой фракцией плазмы; впервые проведён обширный комплекс биологических (*in vitro* и *in vivo*) исследований, направленный на изучение темновой и световой токсичности полученных соединений в отношении опухолевых и микробных клеток, а также на моделирование ФДТ перевивных опухолей, установлены лидерные соединения – монокатионные производные хлорина  $e_6$ , которые могут быть рассмотрены как потенциальные агенты для противоопухолевой и антимикробной ФДТ.

Таким образом, выбор темы представленной работы является *актуальным*, а задачи, поставленные в работе, *значимыми*.

Следует отметить, что представленная работа выполнена на высоком экспериментальном уровне с привлечением современных физико-химических методов исследований.

Основные результаты работы доложены на профильных конференциях и опубликованы в ведущих профильных научных журналах, входящих в рекомендованный ВАК список.

Достоверность представленных результатов не вызывает сомнений.

По автореферату имеются следующие замечания:

- соискатель для обозначения полученных и исследуемых им соединений использует термин «пигмент», что является методологически неверным. Как известно, пигмент – это нерастворимый в среде краситель, однако, в работе значительная часть построена на изучении именно растворов полученных соединений в различных средах. Таким образом, использование термина «пигмент», а не «краситель» является ошибочным;
- в тексте автореферата не содержится обоснования использования пиперазинового и аргининового фрагментов для функционализации молекулы исходного хлорина;
- в разделе «3.2.2 Темновая и фотостабильность хлориновых ФС в растворах» при обсуждении фотообесцвечивания растворов соединений **3** и **4** в воде и *n*-октаноле (стр. 10) не указано время за которое наблюдается значительная фотодеградация указанных соединений;
- в работе содержится некоторое количество ошибок и опечаток: концентрация растворов (стр. 10, подписи к рис. 1) указана как моль/кг; обычно уравнение (3) (стр. 15) в отечественной научной литературе называется «уравнение Штерна-Фольмера».

Указанные замечания не являются критическими и не снижают общее впечатление от выполненной работы.

В целом, автореферат диссертационной работы Моршнева Ф.К. свидетельствует о том, что по своей актуальности, содержанию и уровню полученных результатов, их новизне и значимости диссертация соответствует специальностям 1.4.4 Физическая химия и 1.4.3 Органическая химия и требованиям к кандидатским диссертациям, изложенным в пп. 9 – 11, 13, 14 «Положения о присуждении ученых степеней» Постановления Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (в действующей редакции).

Считаю, что автор диссертационной работы – Моршнев Филипп Константинович – заслуживает присуждения ему ученой степени кандидата химических наук по специальностям 1.4.4 Физическая химия и 1.4.3 Органическая химия.

Старший научный сотрудник лаборатории алифатических борорганических соединений  
ФГБУН Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН,  
кандидат химических наук  
(02.00.01 – неорганическая химия)

119334, г. Москва, ул. Вавилова, д. 28, стр.1  
e-mail: kits\_lbd@mail.ru

Подпись Е.Г. Лебедь заверяю:  
Учёный секретарь ФГБУН ИНЭОС РАН,  
кандидат химических наук



Лебедь Екатерина Геннадьевна

Гулакова Елена Николаевна