

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

о диссертационной работе МОРШНЕВА Филиппа Константиновича

“ХЛОРИНОВЫЕ ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРЫ ДЛЯ АНТИМИКРОБНОЙ И ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ФДТ: СИНТЕЗ, ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА, БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ”,

представленной к защите на соискание ученой степени

кандидата химических наук по специальностям

1.4.4. Физическая химия и 1.4.3 Органическая химия

Онкологические заболевания в настоящее время носят расхожее название «болезни 21 века», в связи с чем наблюдается возрастающая потребность в препаратах для борьбы с этими заболеваниями. В то же время активное и повсеместное использование антибиотиков, в том числе неконтролируемое, приводит к активной экспрессии этих соединений в стоки и природные водоемы, что, в свою очередь, инициирует возникновение т.н. мультирезистентных штаммов патогенных бактерий. Диссертационная работа МОРШНЕВА Филиппа Константиновича посвящена поиску соединений, обладающих фотодинамической активностью, необходимой для противостояния обеим упомянутым проблемам. Перечисленные среди задач исследования разработка методов синтеза фотосенсибилизаторов для ФДТ и аФДТ, исследование их физико-химических характеристик, химической и фотостабильности, поведения на межфазных границах, а также изучение их антимикробной и противоопухолевой активности безусловно актуальны и востребованы. В связи с этим **актуальность и практическая значимость** диссертационной работы сомнений не вызывает. Использование в качестве синтетической платформы макрогетероциклических предшественников природного происхождения заслуживает отдельного упоминания, так как логично ожидать более высокой биосовместимости природных тетрапиррольных производных по сравнению с синтетическими.

Диссертация МОРИШНЕВА Филиппа Константиновича построена традиционно и состоит из введения, обзора литературы, экспериментальной части, обсуждения результатов, заключения, списка сокращений, списка цитируемой литературы, состоящего из 293 источников, а также 2 приложений. Работа изложена на 226 страницах и включает 75 рисунков, 11 схем и 15 таблиц.

Во введении дано обоснование актуальности выбранной темы, сформулирована цели и решаемые для ее достижения задачи, отражены научная новизна и практическая значимость. Также введение содержит формулировки положений, выносимых на защиту и личного вклада автора, информацию об апробации работы и публикациях по теме работы.

Литературный обзор является достаточно обширным, хорошо проиллюстрирован и содержит 254 ссылки на опубликованные данные. Такое количество литературных источников очевидно объясняется активностью мировой научной общественности в этой области и может быть названо избыточным для кандидатской диссертации, в то же время подчеркивая тщательность автора.

Экспериментальная часть содержит подробные описания методов получения и характеристики соединений, ссылки на методы синтеза известных соединений, описание использованной приборной базы. Интересно, что даже процедура выделения фотосенсибилизатора из промышленной фармсубстанции приведена как подробная экспериментальная методика. Следует особо отметить педантичность описания данных ЯМР – автором приведены подробные характеристики мультиплетов, в том числе сложных паттернов расщепления, а также отнесения сигналов в том числе в спектрах ^{13}C . В настоящее время последнее встречается нечасто даже в высокорейтинговых журналах в силу широкого распространения и превращения метода ЯМР в один из рутинных методов анализа.

Раздел обсуждения результатов содержит подробное описание полученных экспериментальных результатов, их критический анализ и

сопоставление. Этот раздел хорошо проиллюстрирован, что упрощает восприятие и сопоставление характеристик изученных соединений. Для описания полученных соединений и их характеристик в достаточном объеме приведены в графическом виде спектральные данные и их сопоставление.

Работа имеет обширное приложение, содержащее наряду с текстовым описанием характеристик соединений также и графическое представление данных ЯМР и масс-спектрометрии. Это несомненно является достоинством работы, так как позволяет оценить реальную чистоту полученных и использованных для исследования соединений.

Можно выделить следующие **основные научные результаты**, полученные автором диссертации:

1. Созданы методы синтеза новых фотосенсибилизаторов хлоринового типа, содержащих гидрофильные фрагменты различной природы.

2. Изучены процессы генерации синглетного кислорода рядом фотосенсибилизаторов в водных средах и растворах, моделирующих взаимодействие с клетками.

3. Получены данные о термодинамических характеристиках межфазного переноса фотосенсибилизаторов между псевдолипидной и водной фазами.

4. Изучены особенности связывания фотосенсибилизаторов с носителями различной природы.

5. Изучена активность фотосенсибилизаторов в процессах ФДТ и аФДТ.

Достоверность полученных результатов проведенных исследований обусловлена использованием широкого круга современного оборудования и инструментальных методов анализа.

Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, основанных на общепринятых фундаментальных научных представлениях, не подлежит сомнению.

Апробация работы и публикации. Материалы диссертации прошли необходимую апробацию. Результаты диссертационной работы МОРИШНЕВА Филиппа Константиновича опубликованы в 7 статьях, в том числе уровня Q1-

Q2, рекомендованных ВАК для публикации основных положений кандидатских и докторских диссертаций, а также в тезисах 17 докладов в трудах конференций различного уровня. Содержание автореферата полностью отражает содержание диссертационной работы.

После прочтения диссертации возникли вопросы и замечания, основные из которых следующие:

1. Описание синтеза фотосенсибилизаторов приведено максимально сжато и представлено исключительно в текстовом виде. Следовало бы привести схемы превращений, так как область модификации природных тетрапиррольных соединений является достаточно специфической и далеко не все потенциальные читатели легко могут представить себе, например, реакцию функционализации, включающую раскрытие пятичленного цикла по нижней части молекулы.

2. Описание процесса анализа фотостабильности соединений не вполне традиционна. Хотя указана интенсивность облучения в Дж/см², для сопоставления фотостабильности изученных фотосенсибилизаторов с другими описанными примерами полезно было бы привести кинетические кривые фотообесцвечивания во времени с указанием мощности источника.

3. Квантовые выходы синглетного кислорода определены с использованием метода химических ловушек, причем в водных и неводных растворах использованы ловушки различной химической природы. В этой связи возникает несколько вопросов. Во-первых, сопоставление таких результатов не может быть корректно выполнено. Во-вторых, дитфенилизобензофуран (ДФБФ) является достаточно нестабильным соединением и способен как к автодеградации, так и окислению другими окислителями, находящимися в системе. Более того, автор отмечает, что сравнение с прямым методом определения синглетного кислорода по его фосфоресценции показывает завышенные результаты в случае метода химической ловушки за счет ее дополнительного разрушения за счет

образующегося молекулярного иода. Чем мотивирован выбор именно таких ловушек, кроме их широкой распространенности? Почему нельзя было использовать ловушки одной природы, например на основе антрацена? Для антрацена описана исключительно высокая селективность именно в отношении синглетного кислорода и высокая устойчивость, при этом номенклатура соединений достаточно широка – sensor green и пропилкарбокситамещенный антрацен для водных растворов, антрацен, диметилантрацен и дифенилантрацен для неводных систем.

4. Для моделирования поведения на мембранах клеток автором изучались растворы веществ в 1-октаноле и коэффициенты распределения между водной и неводной средой. В качестве замечания можно отметить, что существует метод моделирования связывания и фотоактивности фотосенсибилизаторов на клеточных стенках при использовании искусственных липидных бислоевых мембран. Этот метод активно используется в группе академика Ю.Г. Горбуновой при изучении аФДТ – связывание молекул фотосенсибилизатора количественно оценивается по потенциалу на мембране, а фотоактивность – по взаимодействию с ловушками, находящимися по разную сторону мембраны. Было бы интересно провести такие эксперименты и сопоставить с полученными результатами.

5. Автором обсуждается агрегационное поведение некоторых фотосенсибилизаторов. При этом, хотя ранее считалось, что агрегация подавляет фотоактивность соединений, в настоящее время есть работы, показывающие что агрегаты фотосенсибилизаторов сохраняют способность к фотоактивации молекулярного кислорода, однако с образованием других активных частиц. Было бы интересно провести анализ не только генерации синглетного кислорода, но и других типов активных частиц.

6. Можно отметить некоторую долю несистемности в анализе свойств используемых фотосенсибилизаторов. Так, единственная таблица, в которой приводится какая-либо характеристика соединения – это таблица 3.2, содержащая квантовые выходы синглетного кислорода в октаноле. Хотя автор

и отмечает значительную деградацию фотосенсибилизаторов при облучении, привести данные для остальных соединений в воде (табл. 3.3) хотя бы как оценочные, было бы полезно. Аналогичные вопросы относительно выбора неполного набора соединений применимы и к табл. 3.4, 3.5 и т.д. Приведение в таблицах в том числе и литературных данных полезно для упрощения восприятия.

7. Список литературы отформатирован в стиле ГОСТ и не содержит индексов DOI. В настоящее время форматирование ссылок в шаблонах большинства высокорейтинговых журналов содержит требование указания DOI – это позволяет в дальнейшем быстро находить соответствующую публикацию.

8. Приведены ссылки на переводные версии российских журналов, что представляется несколько странным и нелогичным, т.к. первоисточником служит все же русскоязычный текст.

9. Использование общего сокращения МГЦ для обозначения макрогетероциклов в тексте безусловно имеет право на существование, однако в настоящее время прочно ассоциируется с сокращением названия журнала Макрогетероциклы и поэтому воспринимается неоднозначно.

Приведенные вопросы и замечания не снижают общей положительной оценки диссертационной работы МОРИШНЕВА Филиппа Константиновича. Диссертация содержит большой объем экспериментальных данных и представляет собой научно-квалификационную работу, в которой содержится решение научной задачи по разработке синтетических подходов к получению новых фотосенсибилизаторов и выявлению корреляций природы функциональных заместителей и физико-химических характеристик фотосенсибилизаторов, а также изучению их противоопухолевой и антимикробной активности.

Таким образом, диссертационная работа МОРИШНЕВА Филиппа Константиновича «Хлориновые фотосенсибилизаторы для антимикробной и противоопухолевой ФДТ: синтез, физико-химические свойства, биологическая активность» удовлетворяет требованиям п.п. 9-11, 13, 14 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (в действующей редакции), а ее автор МОРИШНЕВ Филипп Константинович заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальностям 1.4.4. Физическая химия и 1.4.3. Органическая химия.

Официальный оппонент

ведущий научный сотрудник

Федерального государственного бюджетного учреждения науки

Института физической химии и электрохимии им. А.Н. Фрумкина РАН

Доктор химических наук (специальности 1.4.4 Физическая химия и 1.4.3. Органическая химия)

Бирин Кирилл Петрович



30.10.2025

Почтовый адрес: 119071, г. Москва, Ленинский проспект, д. 31, корп. 4.

Телефон: (906)087-0331

e-mail: kirill.birin@gmail.com

*Подпись Бирин К.П. заверено
зав. канцелярией Емельянова Н.А.*

