

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 24.1.147.01,
СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО
УЧРЕЖДЕНИЯ НАУКИ ИНСТИТУТА ХИМИИ РАСТВОРОВ ИМ. Г.А. КРЕСТОВА
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК МИНИСТЕРСТВА НАУКИ
И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ,
ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА НАУК

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 18.11.2025 г. № 12

О присуждении Моршневу Филиппу Константиновичу (гражданину России) ученой степени кандидата химических наук.

Диссертация «Хлориновые фотосенсибилизаторы для антимикробной и противоопухолевой ФДТ: синтез, физико-химические свойства, биологическая активность» по специальностям 1.4.4. Физическая химия, 1.4.3. Органическая химия принята к защите 10 сентября 2025 года, протокол № 8 диссертационным советом 24.1.147.01, созданным на базе Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института химии растворов им. Г.А. Крестова Российской академии наук (ИХР РАН) Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, 153045, г. Иваново, ул. Академическая, д. 1, утвержден приказом Минобрнауки России № 105/нк от 11 апреля 2012 г.

Соискатель Моршнев Филипп Константинович, 26 мая 1998 года рождения.

В 2025 году соискатель окончил аспирантуру Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института химии растворов им. Г.А. Крестова Российской академии наук, работает младшим научным сотрудником в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институте химии растворов им. Г.А. Крестова Российской академии наук Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Диссертация выполнена в объединенном физико-химическом центре растворов ИХР РАН и ИГХТУ Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института химии растворов им. Г.А. Крестова Российской академии наук Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Научный руководитель – доктор химических наук, Кустов Андрей Владимирович, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт химии растворов им. Г.А. Крестова Российской академии наук, Объединенный физико-химический центр растворов ИХР РАН и ИГХТУ, заведующий центром.

Научный консультант – доктор химических наук, профессор Березин Дмитрий Борисович, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ивановский государственный химико-технологический университет», кафедра органической химии, профессор кафедры.

Официальные оппоненты:

1. Крук Николай Николаевич, доктор физико-математических наук, профессор, учреждение образования «Белорусский государственный технологический университет», кафедра физики, заведующий кафедрой,
 2. Бирин Кирилл Петрович, доктор химических наук, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт физической химии и электрохимии им. А.Н. Фрумкина Российской академии наук, лаборатория новых физико-химических проблем, ведущий научный сотрудник
- дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Федеральный исследовательский центр химической физики им. Н.Н. Семенова Российской академии наук (ФИЦ ХФ РАН), г. Москва в своем положительном отзыве, подписанном Ольховым Анатолием Александровичем, доктором технических наук, заведующим лабораторией диффузионных явлений в полимерных системах, утвержденным Чертовичем Александром Викторовичем, доктором физико-математических наук, и.о. директора, указала, что «диссертационная работа Моршнева Филиппа Константиновича «Хлориновые фотосенсибилизаторы для антимикробной и противоопухолевой ФДТ: синтез, физико-химические свойства, биологическая активность» является самостоятельно выполненной автором завершенной научно-квалификационной работой, в которой на основе экспериментальных данных решены задачи разработки новых хлориновых фотосенсибилизаторов и установления влияния природы функциональных заместителей на физико-химические характеристики, противоопухолевую и антимикробную активность синтезированных макрогетероциклов как потенциальных сенсibiliзирующих агентов для ФДТ. Работа соответствует требованиям п. 9-11, 13, 14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (в действующей редакции), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата химических наук. Результаты диссертационной работы могут быть рекомендованы к использованию в научных и образовательных организациях, в которых проводятся исследования в области физической и органической химии макрогетероциклических соединений: ФАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского», ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет», ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», ФГБУН ФИЦ «Институт общей физики им. А.М. Прохорова Российской академии наук», ФГБУН «Институт физической химии и электрохимии им. А.Н. Фрумкина Российской академии наук», ФГБОУ ВО «МИРЭА - Российский технологический университет», ФГБУН «Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук», ФГБОУ ВО «Ивановский государственный химико-технологический университет», ФГБУН «Федеральный исследовательский центр проблем химической физики и медицинской химии Российской академии наук», ФГБУН «Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской академии наук ФГБУ», ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет» и других учебных и научных учреждениях соответствующего профиля.»

Соискатель имеет 24 опубликованные работы (7 статей, тезисы 17 докладов), в том числе по теме диссертации опубликовано 7 статей в рецензируемых научных изданиях общим объемом 17.55 печатных листов и тезисы 17 докладов в материалах всероссийских и международных конференций. Авторский вклад в опубликованные работы состоит в подготовке и выполнении экспериментов, обработке данных, поиске закономерностей, обсуждении результатов исследования, подготовке публикаций совместно с соавторами, а также в представлении результатов исследований на конференциях различного уровня.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. Kustov, A.V. Solvation, cancer cell photoinactivation and the interaction of chlorin photo-sensitizers with a potential passive carrier non-ionic surfactant Tween 80 / A.V. Kustov, Ph.K. Morshnev, N.V. Kukushkina, N.L. Smirnova, D.B. Berezin, D.R. Karimov, O.V. Shu-khto, T.V. Kustova, D.V. Belykh, M.V. Mal'shakova, V.P. Zorin, T.E. Zorina // Int. J. Mol. Sci. – 2022. – V. 23, № 10. – Article No. 5294. – DOI: 10.3390/ijms23105294 (Q1; K1).

2.Kustov, A.V. Monocationic chlorin as a promising photosensitizer for antitumor and anti-microbial photodynamic therapy / A.V. Kustov, D.B. Berezin, V.P. Zorin, Ph.K. Morshnev, N.V. Kukushkina, M.A. Krestyaninov, A.I. Strelnikov, E.V. Lyalyakina, T.E. Zorina, O.B. Abramova, E.A. Kozlovtseva // *Pharmaceutics*. – 2023. – V. 15, № 1. – Article No. 61. – DOI: 10.3390/pharmaceutics15010061 (Q1; K1).

3.Morshnev, Ph.K. The interaction of chlorin photosensitizers for photodynamic therapy with blood transport proteins / Ph.K. Morshnev, A.V. Kustov, E.A. Drondel, I.I. Khlydeev, O.B. Abramova, E.B. Yaroslavtseva-Isaeva, E.V. Lyalyakina, O.M. Koifman, D.B. Berezin // *J. Mol. Liquids*. – 2023. – V. 390. – Article No. 123116. – DOI: 10.1016/j.molliq.2023.123116 (Q1; K1).

На диссертацию и автореферат поступили положительные отзывы:

– Лебедь Екатерины Геннадьевны, кандидата химических наук, старшего научного сотрудника лаборатории алифатических борорганических соединений Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской академии наук, вопросы и замечания: «1. 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; 2. В тексте автореферата не содержится обоснования использования пиперазинового и аргининового фрагментов для функционализации молекулы исходного хлорина; 3. В разделе «3.2.2 Темновая и фотостабильность хлориновых ФС в растворах» при обсуждении фотообесцвечивания растворов соединений 3 и 4 в воде и 1-октаноле (стр. 10) не указано время, за которое наблюдается значительная фотодеградация указанных соединений; 4. 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».»;

– Балакина Константина Валерьевича, доктора химических наук, доцента, эксперта лаборатории волновых процессов и систем управления, профессор кафедры инновационной фармацевтики, медицинской техники и биотехнологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет)», вопросы и замечания: «Автор сообщает, что конъюгат хлорина с N-метилпиперазином 6 существует в виде смеси двух атропизомеров, различающихся расположением амидной группы в 13(1) положении макрогетероцикла. К сожалению, этот интересный экспериментальный факт не получает никакого дальнейшего развития или обсуждения в автореферате, при том что соединение 6, как выяснилось, обладает очень перспективным профилем свойств в качестве противоопухолевого сенсibilизатора. Известно, что индивидуальные атропизомеры очень часто обладают различной биологической активностью, и рассмотрение этого вопроса представляет теоретический и практический интерес.»;

– Брагиной Натальи Александровны, доктора химических наук, профессора кафедры Химии и технологии биологически активных соединений, медицинской и органической химии имени Н.А. Преображенского Института тонких химических технологий имени М.В. Ломоносова, ФГБОУ ВО «МИРЗА - Российский технологический Университет», пожелание: «Существенных замечаний при изучении материала автореферата не возникло, однако в качестве пожелания хотелось бы отметить необходимость расширить синтетическую часть работы - привести не

только краткое описание синтеза новых соединений, но и схемы их получения, а также привести ссылки на организации, где были выполнены биологические испытания соединений.»;

– Зенькевича Эдуарда Иосифовича, доктор физико-математических наук, профессор кафедры технической физики факультета информационных технологий и робототехники Белорусского национального технического университета, вопросы и замечания: «1. На стр. 14 приведено уравнение (2) для расчёта констант (K_b) и стехиометрии (n) связывания исследуемых МГЦ с Твин 80. Если это уравнение приведено из соответствующей работы, то необходима ссылка на эту публикацию. Кроме того, здесь же приводится разъяснение что « n - количество молекул ПАВ, которые находятся в контакте с ФС в мицелле». Как эта величина n рассчитывалась в работе? Поскольку распределение молекул ФС в мицеллах описывается Пуассоновским распределением (Tachiya, M. Application of a Generating Function to Reaction-Kinetics in Micelles: Kinetics of Quenching of Luminescent Probes in Micelles. Chem. Phys. Lett. 1975, 33, 289 - 292), задача нахождения величины n не является слишком простой и очевидной; 2. Стр. 14: Автор пишет: «При дальнейшем увеличении концентрации Твин 80, молекулы ФС более равномерно распределяются между возросшим числом мицелл, что приводит к ослаблению контактов ФС-ФС на поверхности носителя. Вместе с этим, как было показано ранее [3], из-за наличия МГЦ в растворе, свободные агрегаты ПАВ начинают взаимодействовать с содержащими пигмент мицеллами, что вызывает рост значений n и $\lg(K_b)$ на втором участке титрования из-за контакта ФС с большим числом молекул Твин 80.» - Если учесть выше приведенное замечание о том, что взаимодействие молекул ФС и мицелл описывается Пуассоновским распределением, то в расчете величин n и $\lg(K_b)$ необходимо проводить нормировку с учетом именно этого фактора.»;

– Мартынова Александра Германовича, доктора химических наук, члена-корреспондента РАН, профессора РАН, ведущего научного сотрудника лаборатории новых физико-химических проблем и Бунина Дмитрия Александровича, кандидата химических наук, младшего научного сотрудника той же лаборатории Федерального государственного бюджетного Учреждения науки Институт физической химии и электрохимии им. А.Н. Фрумкина РАН, вопросы и замечания: «1. В литературе практически отсутствуют сведения о специфичности взаимодействия триптофана с синглетным кислородом. Есть расчетная работа, в которой показана возможность реакции триптофана с гидроксильным радикалом (RSC Adv., 2014, 4, 5612, DOI: 10.1039/c4ra11635f). Селективность взаимодействия триптофана и синглетного кислорода устанавливалась экспериментально или для подтверждения этого факта есть литературные подтверждения? 2. В тексте автореферата отсутствует информация о темновой токсичности исследованных фотосенсибилизаторов против клеток K-562, тогда как в тексте диссертации эта величина присутствует в сноске к таблице 3.10. 3. В чем может состоять причина низкой темновой стабильности растворов фотосенсибилизаторов? 4. Имеется неудачное выражение «При переходе исследуемых ФС из слабо полярной (OctOH) в полярную среду (H_2O), которая слабо сольватирует МГЦ остов, возникают корреляции между молекулами ФС» (стр. 9).».

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается их высокой профессиональной квалификацией, значимыми работами и выдающимися результатами, широко известными в области физической химии и получения тетрапиррольных макроциклических соединений.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработаны методики синтеза новых хлориновых фотосенсибилизаторов с пиперазиновым и аргининовым фрагментами и выявлены закономерности влияния

природы функциональных заместителей на их физико-химические свойства, противоопухолевую и антимикробную активность; доказаны эффективная генерация синглетного кислорода хлориновыми фотосенсибилизаторами с катионными, анионными и незаряженными гидрофильными группами в водных и неводных средах; корреляции коэффициентов межфазного распределения с аффинностью хлориновых фотосенсибилизаторов к липопротеиновой фракции плазмы; образование комплексов между молекулами фотосенсибилизаторов и мицеллами Твин 80.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что: применительно к проблематике диссертации результативно (то есть с получением обладающих новизной результатов) использован комплекс современных физико-химических методов исследования: масс-спектрометрия, ^1H , ^{13}C и 2D ЯМР-спектроскопия, электронная абсорбционная, стационарная флуоресцентная и фотонная корреляционная спектроскопия, метод изотермического насыщения, гель-фильтрационная хроматография, а также специальные медико-биологические методы;

изложены положения о: влиянии функциональных заместителей в молекулах хлориновых фотосенсибилизаторов на их межфазное распределение в системе фосфатно-солевой буфер/1-октанол; закономерностях связывания хлориновых ФС с потенциальными природными и синтетическими системами доставки; характеристиках генерации синглетного кислорода хлориновыми фотосенсибилизаторами в водных и неводных растворах; изучены взаимосвязи между функциональным замещением в молекулах хлоринов и их темновой и световой токсичностью в отношении опухолевых и микробных клеток.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

определены перспективы применения монокатионных хлориновых фотосенсибилизаторов для антимикробной и противоопухолевой ФДТ, обусловленные их выраженной фотоиндуцированной токсичностью по отношению к опухолевым и микробным клеткам;

создана система практических рекомендаций по оптимизации синтеза хлориновых фотосенсибилизаторов на основе конъюгатов производных хлорина e_6 с аргинином и N-метилпиперазином;

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

для экспериментальных работ результаты получены с использованием современного высокоточного оборудования и комплекса дополняющих друг друга методов физико-химического анализа, обеспечивающих получение надежных данных;

теория, использованная при обработке экспериментальных результатов, основывается на известных фактах и данных по разработке новых сенсibiliзирующих агентов для антимикробной и противоопухолевой ФДТ и моделированию их антимикробной и противоопухолевой активности *in vitro* и *in vivo*;

идея базируется на анализе практики применения фотосенсибилизаторов второго поколения для ФДТ;

установлено качественное и количественное согласование авторских результатов с результатами, представленными в независимых источниках по данной тематике, в тех случаях, когда имеется возможность такого сравнения и оно является обоснованным.

Личный вклад соискателя состоит в: синтезе двух новых хлориновых фотосенсибилизаторов, выполнении значительной части исследований по определению световой и темновой стабильности, квантовых выходов синглетного кислорода, межфазного распределения, связывания фотосенсибилизаторов с транспортными агентами синтетического и природного происхождения, обработке

