

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Алпатовой Виктории Михайловны
«Карборановые конъюгаты с *мезо*-арилпорфиринами: синтез и свойства»,
представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук
по специальностям 1.4.8. – Химия элементоорганических соединений,
1.4.9. – Биоорганическая химия

Диссертация посвящена актуальной проблеме биоорганической химии – поиску новых биологически активных соединений в качестве противоопухолевых терапевтических агентов, обладающих комбинированным действием на опухолевые клетки. В работе произведен синтез, физико-химическая характеристика и исследование биологической активности в отношении опухолевых клеток новых карборанилпорфиринов в качестве потенциальных терапевтических агентов для фотодинамической и борнейтронзахватной терапии.

В настоящей работе разработаны эффективные синтетические стратегии получения карборанилпорфиринов, синтезированных на основе доступных аминокзамещенных *мезо*-арилпорфиринов и карборанов с использованием эффективных методик. Важно, что фотодинамическая эффективность для ряда полученных конъюгатов в качестве фотосенсибилизаторов для фотодинамической терапии на опухолевых клетках *in vitro* повышена по сравнению с неборированными аналогами.

Конъюгаты на основе фторсодержащих *мезо*-арилпорфиринов и карборанов проявили низкую активность как в темновых клеточных экспериментах, так и при фотовозбуждении. Напротив, β -малеимидзамещенные порфирины и карборановые конъюгаты на их основе проявили достаточно широкий диапазон показателей цитотоксичности после фотовозбуждения (IC_{50}), при этом часть порфиринов проявляли фотоиндуцированную цитотоксичность в субмикромольных концентрациях только при фотовозбуждении в полосу Core, а

лидерное соединение (карборанилпорфирин **60**) вызывал гибель опухолевых клеток и при фотовозбуждении 650 нм. Возможность фотовозбуждения лидерного карборанилпорфирина красным светом делает его перспективным кандидатом для фотодинамической терапии.

Лидерный карборанилпорфирин достаточно хорошо накапливается клетками, и через сутки наблюдается его диффузное цитоплазматическое распределение. Перспективны данные о высоких константах связывания карборанилпорфиринов с белком. Синтезированные соединения показали высокие для порфиринов показатели эффективности генерации синглетного кислорода, а для лидерного соединения в конфокальной микроскопии показана также активная генерация супероксид-анионного радикала. Эти события приводят к необратимой гибели опухолевых клеток по механизму фотоиндуцированного некроза, показанному стандартным окрашиванием ядер некротизированных клеток пропидия иодидом.

Автором использованы различные синтетические методы для получения целевых соединений. Для характеристики полученных конъюгатов использованы спектральные методы исследования, флуоресцентная и конфокальная микроскопия, МТТ-тест. Цель и задачи сформулированы ясно, их реализация выполнена корректно. Эксперименты включают все необходимые контроли, обсуждение и результаты логичны и обоснованы. Текст изложения последователен, язык (за редкими исключениями) профессиональный.

Вместе с тем, к проделанной комплексной работе, представленной в автореферате, имеется ряд вопросов. Можно ли сделать предположение о внутриклеточном транспорте карборанилпорфирина **60** в комплексе с белком? Каким образом можно объяснить, что фотодинамическая эффективность для ряда полученных конъюгатов в качестве фотосенсибилизаторов для фотодинамической терапии на опухолевых клетках *in vitro* повышена по сравнению с неборированными аналогами? Рекомендовано прокомментировать спектр поглощения и условия регистрации спектра флуоресценции лидерного

карборанилпорфирина **60**, поскольку это обосновывает условия проведения физико-химических и клеточных экспериментов.

Список опубликованных статей в изданиях перечня ВАК, международных журналах и материалах конференций доказывает высокий профессионализм диссертанта.

Автореферат позволяет утверждать, что В.М. Алпатова сформировалась как самостоятельный ученый, способный развивать важные направления в синтетической элементоорганической и биоорганической химии.

Согласно представленному автореферату, диссертация В.М. Алпатовой «Карборановые конъюгаты с мезо-арилпорфиринами: синтез и свойства» является научно-квалификационной работой, полностью соответствующей критериям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук «Положением о порядке присуждения ученых степеней», утвержденному Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842, а диссертант заслуживает присуждения степени кандидата химических наук по специальностям 1.4.8. – Химия элементоорганических соединений, 1.4.9. – Биоорганическая химия.

с.н.с. Лаборатории физико-химических
проблем радиобиологии и экологии
Института биохимической физики
им. Н.М. Эмануэля РАН
к.б.н.

Козлов Михаил Васильевич

119334, г. Москва, ул. Косыгина, д. 4
email: wer-swamp@yandex.ru
телефон: 8 (977) 160-81-84

Подпись Козлова М.В. заверяю:

Ученый секретарь
Института биохимической физики
им. Н.М. Эмануэля РАН
к.б.н.



Скалацкая Светлана Ивановна

14 марта 2022 г.