

УТВЕРЖДАЮ

Директор ИНЭОС РАН

Академик А.М. Музафаров

15 ноября 2017 Дата

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской академии наук (ИНЭОС РАН)

Диссертационная работа «Производные порфиринов, растворимые во фторуглеродах, как фотосенсибилизаторы для фотодинамической терапии рака» выполнена в лаборатории Физиологически активных фторорганических соединений ИНЭОС РАН. В период подготовки соискатель Беляева Елизавета Викторовна обучалась в очной аспирантуре (2013-2017 гг.) Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской академии наук и работала в лаборатории Физиологически активных фторорганических соединений (2013-2017 гг.) в должности инженера-исследователя.

В 2013 г. Беляева Е.В. окончила химический факультет Московского Государственного Университета им. М.В. Ломоносова по специальности «Органическая химия». Удостоверение о сдаче кандидатских экзаменов выдано в 2017 г. Федеральным государственным бюджетным учреждением науки Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской академии наук.

Научный руководитель:

Чкаников Николай Дмитриевич, Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской академии наук, лаборатория Физиологически активных фторорганических соединений, доктор химических наук, заведующий лабораторией.

В ходе обсуждения диссертанту были заданы следующие вопросы:

- Гервиц Л.Л.: Почему для создания ваших эмульсионных систем вы выбрали именно симметричные синтетические порфирины, а не порфирины природного происхождения?

- кандидат химических наук Сиган А.Л.: Подходит ли разработанный вами метод гидроксиалкилирования пирролов для синтеза пирролил-2-карбинолов из нефторированных альдегидов?

- кандидат химических наук Гусев Д.В.: Как вы объясняете тот факт, что в реакции окисления порфирина тетраоксидом осмия присоединение идет только по

одной «квазидвойной» связи и могут ли такие соединения обладать противоопухолевой активностью?

- доктор химических наук Устынюк Н.А.: С чем может быть связан такой низкий выход флуоресценции полученных вами фторсодержащих порфиринов?

- доктор химических наук Шур В. М.-Б.: С чем связан прирост опухолевых клеток под действием приготовленных вами фторуглеродных эмульсий?

По итогам заседания коллоквиума принято следующее заключение:

Диссертационная работа Беляевой Е.В. выполнена в актуальной области органической химии, направлена на разработку новых фторсодержащих фотосенсибилизаторов порфиринового ряда и создание на их основе фторуглеродных эмульсионных композиций для потенциального применения в фотодинамической терапии рака. Работа выполнена на высоком профессиональном уровне, полученные соединения полностью охарактеризованы с применением современных физико-химических методов исследования. Интерпретация научных результатов, а также сформулированные автором выводы не вызывают сомнений.

Личный вклад автора состоит в синтезе и доказательстве структуры всех полученных соединений, проведении спектральных исследований полученных фторсодержащих порфиринов, приготовлении фторуглеродных эмульсий, подготовке образцов для *in vitro* и *in vivo* испытаний, участии в обсуждении результатов на всех этапах работы, подготовке результатов работы к публикации.

Научная новизна и практическая ценность работы заключаются в следующем: В рамках данного диссертационного исследования разработаны подходы к синтезу фторсодержащих исходных соединений для сборки порфиринового макроцикла, а именно отработана методика гидроксикалирования пирролов в α -положение для получения перфторалкил-содержащих пирролил-2-карбинолов, найден и отработан одностадийный метод получения полифторалкоксо-содержащих бензальдегидов путем нуклеофильного замещения атомов фтора в ароматическом кольце. Получен ряд новых перфторалкил-содержащих порфиринов различной структуры с алифатическими и ароматическими заместителями в *мезо*-положениях. Исследованы возможные пути прямого получения электронодефицитных хлоринов и бактериохлоринов из *мезо*-перфторалкилпорфиринов. Показано, что окислительный метод синтеза с использованием тетраоксида осмия приводит к наибольшему выходу фторсодержащего хлорина.

Создана фторуглеродная эмульсионная композиция с помещенным внутрь фторуглеродной фазы фторсодержащего порфирина (в роли ФС) и показано, что в составе эмульсии фотодинамическая активность ФС повышается.

Испытания созданной фторуглеродной эмульсионной композиции *in vitro* показали, что она обладает хорошей фотодинамической активностью и может быть основой для создания новых противоопухолевых препаратов. На основании этих результатов получен патент (Беляева Е.В., Маркова А.А., Сиган А.Л., Гервиц Л.Л., Букалов С.С., Штиль А.А., Чкаников Н.Д. Патент РФ RU 2626600 C1 от 20.06.2016,

опубликовано 28.07.2017, «Композиция для применения в фотодинамической терапии рака»).

С помощью метода ^{19}F -МРТ-визуализации продемонстрирована возможность использования такой композиции в качестве контрастного агента.

Результаты исследования отражены в 3 опубликованных статьях, входящих в перечень научных изданий, рекомендуемых ВАК, и 3 тезисах докладов, представленных на российских и международных конференциях. Диссертация «Производные порфиринов, растворимые во фторуглеродах, как фотосенсибилизаторы для фотодинамической терапии рака» Беляевой Елизаветы Викторовны полностью отвечает требованиям «Положения о присуждении ученых степеней» ВАК Минобнауки России, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842, предъявляемых к диссертационным работам на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 - химия органических соединений.

Заключение принято на расширенном заседании коллоквиума лаборатории Физиологически активных фторорганических соединений 15 ноября 2017 г., протокол №1.

На заседании присутствовало человек 11 человек: д.х.н. Чкаников Н.Д. (член совета), д.х.н. Устынюк Н.А. (член совета), д.х.н. Шур В. М-Б. (член совета), Гервиц Л.Л., к.х.н. Сиган А.Л., к.х.н. Голубев А.С., к.х.н. Гусев Д.В., к.х.н. Волконский А.Ю., д.т.н. Халиков С.С., к.х.н. Федоровский О.Ю., к.б.н. Маркова А.А..

Результат голосования:

«за» - 11 чел., «против» - 0 чел., «воздержалось» - 0 чел..

Председатель коллоквиума



к.х.н. Сиган А.Л.

Ученый секретарь коллоквиума



к.х.н. Голубев А.С.