

ОТЗЫВ

официального оппонента Травеня Валерия Фёдоровича по диссертационной работе Захарко Марины Александровны «РАЗРАБОТКА ФЛУОРОФОРОВ НА ОСНОВЕ ПРОИЗВОДНЫХ 1,8-НАФТАЛИМИДА ДЛЯ КОМБИНИРОВАННОЙ ФЛУОРЕСЦЕНТНОЙ ДИАГНОСТИКИ И ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ», представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальностям 02.00.03 – «Органическая химия», 02.00.04 – «Физическая химия»

Актуальность темы диссертации

Актуальность избранной диссертантом темы не вызывает сомнений, поскольку фотодинамическая терапия (ФДТ) является одним из наиболее эффективных методов лечения онкологических заболеваний. Успех применения этого метода определяется удачным выбором вещества-фотосенсибилизатора (ФС), способного избирательно накапливаться в опухолевых клетках, а при облучении светом определенной длины волны генерировать активные формы кислорода, воздействие которых приводит к деструкции опухоли. Особенно перспективны фотосенсибилизаторы, которые пригодны не только для ФДТ, но и для флуоресцентной диагностики (ФД). С ее помощью определяется локализация опухоли в организме.

Основной проблемой, с которой имеют дело при разработке (бис)хромофорных систем, является возможность реализации между хромофорами процесса переноса энергии, ухудшающего флуоресцентные характеристики флуорофора или фотосенсибилизатора. Поэтому поиск способов минимизации переноса энергии является актуальной научной задачей. Высокая фотостабильность флуорофоров на основе нафталимида, большие значения Стоксова сдвига (более 150 нм в растворителях высокой полярности), а также относительная простота химической модификации делают люминофоры на основе 1,8-нафталимида перспективными кандидатами для применения в качестве флуоресцентных компонентов препаратов-тераностиков для ФДТ. В качестве компонента, отвечающего за терапевтические свойства конъюгата, в работе выбран фотосенсибилизатор, относящийся в группе бактериохлоринов, для которых характерно наличие полосы поглощения в ближней ИК-области, относительно низкая кожная и темновая токсичность, а также быстрое выведение из организма.

Общая структура работы

Диссертация изложена на 229 страницах машинописного текста, содержит 21 таблицу и 108 рисунков. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и приложения. Список литературы включает 204 наименования.

Литературный обзор

Литературный обзор имеет многоплановый характер. Он включает изложение спектральных свойств производных нафталимида, обсуждение примеров оптических сенсоров на основе производных нафталимида и систем направленной доставки фотосенсибилизаторов. В обзоре затронуты также вопросы связывания производных нафталимида с ДНК. Неудивительно, что обзор значителен по объему. Он изложен на 64 страницах, содержит 112 литературных источников. Диссертант критически обсуждает

литературные данные, демонстрирует хорошее владение информацией по теме диссертации.

Новизна проведенных исследований и полученных результатов

Целью работы явилось создание препарата нового поколения (тераностика) для применения в фотодинамической терапии рака. Разработка подобных систем является комплексной задачей: синтез флуорофоров, способных к сшивке с фотосенсибилизатором; изучение оптических свойств каждого из компонентов (бис)хромофорной системы; анализ фотофизических процессов, в том числе влияния флуорофора на фотодинамические характеристики исходного фотосенсибилизатора.

Новизна диссертационной работы заключается в разработке новых синтетических решений, позволивших получить эффективные целевые (бис)хромофорные системы. К числу наиболее существенных научных результатов диссертации можно отнести следующие.

1. Разработаны методы синтеза производных 4-стирил- и 4-пиразолинил-1,8-нафталимида, содержащих азидные группы в алифатических заместителях при имидном атоме азота нафталимида и способных к сшивке с фотосенсибилизатором.

2. Разработаны методы синтеза неописанных ранее (бис)хромофорных систем на основе замещенных нафталимидов в качестве флуорофора и бактериохлорина в качестве фотосенсибилизатора.

3. На примере 4-стирил-1,8-нафталимидов четко показана ИСТ-природа электронновозбужденных состояний флуорофора. Для этого автором изучены зависимости спектральных характеристик (положение полос поглощения и испускания, значения Стоксовых сдвигов) от природы растворителя.

4. Найдено, что в конъюгатах нафталимидных флуорофоров и фотосенсибилизатора бактериохлорина с высокой эффективностью реализуется процесс резонансного переноса энергии возбуждения, ухудшающий их флуоресцентные характеристики. Установлено, что эффективность переноса энергии между нафталимидом (флуорофором) и бактериохлорином (фотосенсибилизатором) во всех изученных (бис)хромофорных системах близка к 100%.

5. Показано, что модификация спейсера в конъюгате приводит к некоторому снижению эффективности переноса энергии и проявлению флуоресцентного отклика нафталимидного фрагмента.

6. Рассчитана эффективность переноса энергии между возбужденным состоянием бактериохлорина и кислородом, которая составила 0.981. Полученное значение указывает на то, что бактериохлорин в составе полученных конъюгатов служит эффективным фотосенсибилизирующим агентом.

7. Найдено, что конъюгация нафталимидных красителей с фотосенсибилизатором не снижает фотодинамической эффективности последнего: (бис)хромофорные системы сохраняют способность проникать в клетки, демонстрируют низкую темную токсичность и высокую фотодинамическую эффективность

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов, рекомендаций и заключений

Достоверность полученных результатов не вызывает сомнений, так как строение всех новых соединений однозначно установлено современными физико-химическими методами: спектроскопия ЯМР с применением одно- и двумерных корреляционных спектров, масс-спектрометрия, элементный анализ, хроматография.

Значимость результатов, полученных в диссертации, для науки и практики

Полученные в рамках работы флуорофоры являются удобными компонентами для синтеза на их основе конъюгатов с фотосенсибилизаторами, содержащими пропаргильные или амино- группы. Определены факторы, влияющие на эффективность флуоресценции 4-стрилнафталимидов в растворах, которые в дальнейшем могут быть использованы при выборе подходящих флуорофоров для биологических исследований.

Получены (бис)хромофорные системы, эффективность которых исследована на биологических объектах *in vitro* и *in vivo*. Установлено, что конъюгаты и бактериохлорина и 4-стрилнафталимида являются перспективными тераностиками для ФДТ, так как позволяют получать флуоресцентные изображения опухолевых клеток и обладают высокой фотодинамической активностью.

Общая характеристика диссертационной работы

В целом, представленная работа вносит значительный вклад в создание новых методов синтеза бифункциональных агентов для комбинированной фотодинамической терапии и флуоресцентной диагностики. Предложен синтез 4-пиразолинилзамещенного производного нафталимида, модификация которым (совместно с фотосенсибилизатором) наночастиц позволяет проводить флуоресцентную диагностику без сопутствующего токсического действия на клетки.

Содержание автореферата в полной мере соответствует содержанию диссертации. Опубликованные работы в достаточной мере отражают основные результаты исследования. Содержание диссертации и опубликованных работ соответствуют теме диссертации и научной специальности.

Замечания

При ознакомлении с работой можно сделать некоторые замечания.

1. Все полученные соединения надежно охарактеризованы методами спектроскопии ЯМР с применением одно- и двумерных корреляционных спектров, ИК-спектроскопия, масс-спектрометрия. Тем не менее, для ряда соединений (например, соединения **11в**, **19а**) число атомов водорода в молекулярных структурах не соответствует числу протонов по данным ^1H ЯМР.

2. Триазольный фрагмент в составе спейсера в структурах **30-34** не сопряжен с фрагментами флуорофоров. Обсуждать его влияние на спектральные характеристики соответствующих конъюгатов вряд ли оправдано.

3. Интересным является результат, что введение пиразолинильного фрагмента в 4-е положение нафталимида позволяет получать хромофоры, максимум флуоресценции которых располагается в области 670-680 нм. В то же время не согласен с автором в том, что пиразолинильный фрагмент является донором (иминогруппа, присоединенная к положению 4 нафталимида – аналог карбонила).

4. Автор обсуждает данные квантово-химических расчетов для ряда модельных соединений – производных нафталимида. Интересен был бы МО подход и к проблеме изучения ИСТ-природы электронно-возбужденных состояний конъюгатов, т.е. (бис)хромофорных структур, включающих фрагменты и нафталимида, и бактериохлорина.

5. В текстах диссертации и автореферата встречаются опечатки и неудачные выражения, однако их число невелико.

Высказанные замечания касаются лишь оформления работы и не ставят под сомнение основные положения диссертации.

Заключение по диссертационной работе в целом

В целом, рецензируемая диссертация представляет собой завершённую научно-исследовательскую работу, выполненную на высоком научном уровне. Автор не только синтезировала значительное число новых флуорофоров и бифункциональных конъюгатов, но и получила ценные спектральные данные.

По своей актуальности, научной новизне, содержанию и объёму выполненных исследований, практической значимости представленная работа Захарко Марины Александровны соответствует паспорту научной специальности 02.00.03 Органическая химия, п. 3 - Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул и научной специальности 02.00.04 – «Физическая химия». В работе развиты подходы к получению новых хромофоров на основе нафталимида, изучены их оптические свойства на примере *N*-бутилнафталимидов, исследован процесс переноса энергии в (бис)хромофорных системах на основе нафталимида и бактериохлорина и предложены пути его минимизацию. Работа удовлетворяет всем требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата наук.

Автор работы Захарко Марина Александровна, заслуживает присуждения ей ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – «Органическая химия», 02.00.04 – «Физическая химия»

Заслуженный деятель науки РФ,
профессор

(Валерий Фёдорович Травень)

Почтовый адрес
составителя:

125047, ГСП, Москва, А-47, Миусская пл., д. 9

Телефон:

8-(499)-978-94-07

Адрес электронной
почты:

valerii.traven@gmail.com

Наименование
организации:

Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего
профессионального образования «Российский
химико-технологический университет имени Д.И.
Менделеева»

Должность:

Заведующий кафедрой Сколтеха

Подпись В. Ф. Травеня заверяю:

Ученый секретарь Российского химико-
технологического университета
имени Д. И. Менделеева



Нина Константиновна Калинина

23.10.2019