

## ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу Ластового Антона Павловича «Влияние межмолекулярных взаимодействий на спектральные и фотохимические свойства производных тетраазахлорина», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.04 – физическая химия.

### Актуальность избранной темы

Выбранная диссертантом тема представляет интерес не только для специалистов в области физической химии, но и в области современной медицины и техники. Актуальность темы в практическом аспекте состоит в том, что результаты диссертационной работы Ластового А.П. планируется использовать при создании лекарственных препаратов для лечения онкологических заболеваний. Изучаемые в настоящей работе конденсированные замещенные тетраазахлорины обладают уникальными спектральными свойствами, а именно полосой поглощения в ближней инфракрасной области спектра (700-800 нм), где собственное поглощение биологических тканей минимально, что обеспечивает более глубокое проникновение возбуждающего фотосенсибилизатор (ФС) излучения и увеличивает терапевтический эффект. Благодаря этому выбранные для изучения объекты являются перспективными для фотодинамической терапии (ФДТ) или гипертермальной сенсibilизации в онкологии.

В последние годы в работах многих отечественных и зарубежных ученых большее внимание уделяется исследованию порфириноподобных соединений, иммобилизованных в различных матрицах, например, пленках высокомолекулярных соединений и водных растворах ПАВ. Вопросы влияния межмолекулярных взаимодействий на спектральные и фотохимические свойства функциональных красителей, в том числе аналогов

порфирина, остаются сложными для исследования, поскольку требуют комплексного подхода с применением разных физико-химических методов и предполагают изучение свойств сильно отличающихся по поведению систем (в бинарных смесях растворителей, коллоидных растворах неионогенных ПАВ и конденсированном состоянии). В настоящей диссертационной работе рассматриваются способы предотвращения агрегации водонерастворимых конденсированных замещенных тетраазахлоринов в матрицах неионогенных ПАВ, которая негативно сказывается на фотохимических и спектральных свойствах ФС. Данная задача является важной при разработке общих подходов для создания систем доставки новых гидрофобных ФС. Таким образом, выбранная тема диссертационной работы Ластового А.П. является актуальной как в научном, так и прикладном аспектах.

### **Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Достоверность экспериментальных данных, полученных в работе, обеспечивается использованием современного оборудования и методик проведения исследований. Теоретические разработки диссертанта используют опыт исследования агрегации порфиразинов и других красителей и основываются на известных достижениях в этой области.

Обоснованность результатов, выводов и гипотез, выдвинутых в диссертации, подтверждается согласованностью данных, полученных в настоящей работе и представленных в литературных источниках по аналогичной тематике. Диссертантом достигнута достаточная точность в расчетах определяемых в работе параметров в пределах допустимых значений ошибки. Полученные в работе величины кинетических и термодинамических параметров хорошо коррелируют со значениями, найденными в независимых исследованиях другими авторами, на работы которых ссылается диссертант.

## Оценка новизны и достоверности

Объектом исследования в настоящей работе является ряд представителей нового класса порфиразинов, гидрированных по одному из пиррольных фрагментов – тетраазахлоринов. В качестве новых научных результатов диссертантом выдвинуты следующие положения:

1. впервые исследованы фотохимические и кислотнo-основные свойства, а также способность к окислительной деструкции мономеров и агрегатов ряда конденсированных замещенных тетраазахлоринов, что представляет большой интерес для раскрытия потенциала их применения в медицине и технике;

2. создана математическая модель для оценки количества поглощенных квантов света в фотохимических реакциях, которая, как оказалось, аналогична модели, предложенной одновременно в независимых исследованиях зарубежными учеными, что косвенно может подтвердить правильность представленной модели;

3. изучены спектральные свойства агрегатов в бинарных смесях растворителей, растворах неионогенных ПАВ и кристаллическом состоянии;

4. разработан полуэмпирический метод определения молярного коэффициента поглощения димеров тетраазахлоринов, особенностью которого является использование в качестве среды, где происходит димеризация, мицеллярных растворов неионогенных ПАВ;

5. предложены способы оценки мономерности, фотохимических характеристик тетраазахлоринов в растворах неионогенных ПАВ и доказательство диффузии синглетного кислорода в данных системах;

6. представлен ряд новых методов солюбилизации водонерастворимых порфириноподобных соединений и их модификаций;

7. установлено влияние структуры применяемых для солюбилизации неионогенных ПАВ на тетраазахлорины в их мицеллах.

Полученные автором результаты дают новые научные знания в области физической и супрамолекулярной химии порфириновых красителей и их аналогов.

Основные результаты диссертации были апробированы и обсуждались на 5 международных и отечественных конференциях и получили одобрение ведущих специалистов. По теме диссертации опубликованы 5 статей в журналах, рекомендованных ВАК, 2 статьи в сборнике «Успехи в химии и химической технологии» и тезисы 3 докладов на конференциях; 2 статьи приняты в печать.

### **Значимость для науки и практики полученных автором результатов**

Проведенные автором исследования представляют собой, с одной стороны, научно обоснованные фундаментальные разработки, а, с другой стороны, они обеспечивают решение важных прикладных задач в области создания лекарственных препаратов на основе водонерастворимых ФС для ФДТ онкологических заболеваний. Результаты данной работы могут представлять серьезный интерес для современной онкологии при оптимизации условий синтеза, хранения и применения препаратов для ФДТ на основе гидрофобных аналогов порфирина.

Автором было показано, что изучение спектрально-люминесцентных свойств гидрофобных ФС, солюбилизованных в растворах неионогенных ПАВ, позволяет прогнозировать их фотодинамическую активность и перейти от *in vitro* и *in vivo* скрининга к целенаправленному исследованию только предположительно эффективных композиций гидрофобных ФС. Сделанные автором выводы о межмолекулярных взаимодействиях гидрофобных ФС при солюбилизации в растворах неионогенных ПАВ позволят управлять агрегацией, создавать композиции

с необходимыми спектрально-люминесцентными свойствами для применения в ФДТ и гипертермии.

Полученные в работе данные об устойчивости к окислению некоторых гексафенил- и тринафтозамещенных тетраазахлоринов открывают перспективы использования их для фотокатализа.

С применением одного из методов солюбилизации, рассмотренных в диссертационной работе, были приготовлены композиции диамидного производного хлорина еб и тетра-3-пиридилбактериохлорина в растворе неионогенного ПАВ, которые показали высокий фотодинамический эффект; на данные композиции были поданы 2 заявки на получение патентов РФ. Высокая практическая значимость полученных результатов была отмечена на научно-практических конференциях, посвященных разработке инновационных лекарственных препаратов.

### **Общие замечания по диссертационной работе**

1. К сожалению, в тексте работы первичные экспериментальные данные по определению концентраций изученных веществ из результатов спектроскопических измерений и их погрешности приводятся только на графиках кинетических кривых, а не в таблицах, что в ряде случаев затрудняет оценку качества полученных данных.

2. Из текста диссертации не ясно, как оценивалась погрешность фотохимических характеристик исследуемых систем (табл.3.8.).

3. Представляется не удачным выбор модели для обработки данных по кинетике окисления солюбилизированной  $H_2TBtTAC$  раствором  $K_2S_2O_8$  (с.43-44), т.к., по-видимому, особенно при температурах выше комнатных кинетика этой реакции не описывается уравнением псевдо-первого порядка, а имеет более сложный характер, что в результате не дало возможности определить константы скорости окисления.

4. Предположение автора о радикальном механизме как наиболее вероятном пути фотодеструкции производных тетраазахлорина представляется допустимым, но, на наш взгляд, не имеет достаточных в рамках этой работы экспериментальных подтверждений.

Сделанные замечания касаются, в основном, способа представления полученных данных, они не снижают качества проведенных исследований и не затрагивают главные теоретические и практические результаты диссертации.

### **Общая характеристика диссертационной работы**

Диссертация Ластового А.П. представляет собой выполненную на современном уровне целостную научно-исследовательскую работу. К достоинствам работы можно отнести комплексный подход к решению поставленных задач, сочетающий использование разнообразных экспериментальных методов и теоретических подходов. Аппаратурное оснащение эксперимента отвечает требованиям, предъявляемым к современным экспериментальным работам по физической химии, и дает возможность получить надежные результаты с хорошей точностью. Работа производит благоприятное впечатление тем, что она тщательно оформлена, написана хорошим литературным языком, а материал изложен логично и четко.

К недостаткам изложения материала работы можно отнести излишнюю краткость, проявленную автором при описании медицинских испытаний ФС  $\text{H}_2\text{TBTAC}$ . Автор слишком лаконично описывает условия проведения этих экспериментов и ограничивается ссылками на опубликованные работы. Кроме того, было бы целесообразно провести сравнение полученных характеристик  $\text{H}_2\text{TBTAC}$  со свойствами применяющимися для этих целей в клинической практике препаратов. Это бы позволило лучше оценить качество полученных данных и обосновать

возможность использования изученного соединения как перспективного противоопухолевого средства.

### **Заключение**

Диссертация Ластового А.П. является законченным научно-исследовательским трудом, выполненным автором самостоятельно на высоком научном уровне. Сделанные замечания не снижают общего качества работы. В работе получены научные результаты, имеющие не только фундаментальное значение для физической химии порфириноподобных соединений, но и существенную практическую ценность для отечественной фармацевтической промышленности, а именно для создания инновационных противоопухолевых препаратов.

Полученные автором результаты достоверны, выводы и заключения логичны и обоснованы. Основные научные результаты диссертации опубликованы более, чем в 5 рецензируемых научных изданиях, и представлены в докладах на 5 конференциях. Ссылки на работы, выполненные в соавторстве, указаны корректно и в полной мере отражают преобладание личного вклада автора в работу.

Работа базируется на достаточном количестве экспериментальных данных, графических примеров и расчетов. Она написана доходчиво, грамотно и аккуратно оформлена. По большинству разделов в работе сделаны четкие выводы.

Автореферат достаточно полно отражает суть исследования и отвечает требованиям Положения о порядке присуждения ученых степеней.

Диссертационная работа отвечает требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», а ее автор Ластовой Антон

Павлович заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.04 – физическая химия.

Кандидат химических наук,

доцент кафедры физической химии

химического факультета

Московского государственного университета

имени М.В. Ломоносова,

адрес: 119991, Ленинские горы, д.1, стр.3;

тел.: 8 (495)-939-16-37;

e-mail: [tiphlova@phys.chem.msu.ru](mailto:tiphlova@phys.chem.msu.ru)

Л.А. Тифлова

14.05.2014

Декан химического факультета МГУ

имени М.В. Ломоносова, академик РАН



В.В. Лунин