

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу Головиной Галины Владимировны
«КОМПЛЕКСООБРАЗОВАНИЕ ТЕТРАПИРРОЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ С
АЛЬБУМИНОМ И ЛИПОПРОТЕИНАМИ», представленную на соискание ученой
степени кандидата химических наук
по специальности 02.00.04 – физическая химия

Способность порфиринов и их аналогов к самоорганизации за счет нековалентных взаимодействий с образованием супрамолекулярных ансамблей различной архитектуры как в растворе, так и в твердой фазе, обуславливает многие уникальные физико-химические свойства данного класса соединений. Благодаря этой способности, данное семейство соединений играет исключительно важную роль в функционировании биологических систем. Среди многообразия областей применения тетрапиррольных соединений, возможность использования этого класса соединений в качестве фотосенсибилизаторов для фотодинамической терапии (ФДТ) и диагностики онкологических заболеваний, несомненно, является важной и актуальной. Природные хлорины и бактериохлорины занимают особое место среди изучаемых фотосенсибилизаторов благодаря низкой темновой токсичности, быстрой биодеградации и выведении из организма, а также интенсивному поглощению в красной и ближней ИК-области. Наряду с этим последнее время интенсивно ведутся работы, связанные с повышением селективности накопления фотосенсибилизатора в опухоли за счет направленного связывания рецептора с основными компонентами плазмы крови – альбумином и липопротеинами низкой плотности – переносчиками многих лекарственных препаратов. В связи с этим диссертационная работа Головиной Галины Владимировны, направленная на изучение влияния природы заместителей и металла в тетрапиррольных соединениях – потенциальных фото- и радиосенсибилизаторов, а также рН среды на их комплексообразование с альбумином (ЧСА) и липопротеинами низкой плотности (ЛНП) представляется весьма актуальной.

Объектами исследования были выбраны три типа сенсibilизаторов: комплексы цинка, никеля и палладия с пурпурином-18; метилфеофорбид *a* (МФФ) и два его диборированных аналога; пирофеофорбид *a* (ПФФ).

Научная новизна данного исследования характеризуется следующими моментами: Установлено, что природа металла-комплексообразователя в комплексах с пурпурином-18 обуславливает различную склонность к агрегации и различное сродство к ЧСА. Показано, что распределение и доставка дикарборан-содержащих сенсibilизаторов

может осуществляться липопротеиновым транспортом. Введение в молекулу ПФФ двух карборановых фрагментов приводит к стерическим препятствиям при взаимодействии с сайтом связывания ЧСА, но практически не влияет на сродство к ЛНП. Показано, что стабильность агрегатов ПФФ в водном буферном растворе возрастает с понижением pH (от 7.4 до 5.0). Обнаружена способность ЛНП связывать ПФФ как в мономерной, так и в агрегированной форме. Комплексообразование ПФФ с ЧСА или ЛНП в целом сопровождается его мономеризацией; малые количества ЛНП, напротив, индуцируют агрегацию ПФФ в комплексе с макромолекулой. Установлено, что реакция комплексообразования ПФФ с ЧСА более чувствительна к pH, чем взаимодействие ПФФ с ЛНП. Уменьшение pH (от 7.4 до 5.0) не влияет на взаимодействие ПФФ с ЛНП, т.к. при этом не изменяется гидрофобность ПФФ. В исследуемом диапазоне pH константа связывания ПФФ с ЧСА уменьшается в 1.5 раза, что обусловлено конформационными изменениями ЧСА и смещением равновесия в сторону образования недиссоциированных карбоксильных групп ПФФ.

Отличительной чертой работы является использование широкого набора современных физико-химических методов, в числе которых оптическая спектроскопия, флуориметрия, метод однофотонного счета, лазерный фотолиз. Обработку результатов проводили с применением программы Pro-Data Viewer version 4.2.5 и Origin 6.1. Компьютерное моделирование проводилось с использованием программ Build Model, Lead Finder, Molsoft ICM 3.6, Avogadro 1.0.3, Gamess US. В связи с этим, достоверность полученных результатов не вызывает сомнений.

Структура диссертационной работы является общепринятой и состоит из введения, литературного обзора, экспериментальной части и обсуждения результатов, заключения, выводов и списка литературы. В целом автором проанализирован массив литературных данных (160 ссылок). В выводах четко сформулированы полученные Головиной Г.В. результаты.

Практическая значимость работы состоит в предложенном механизме доставки исследуемых соединений в опухоль и оптимизации разработки терапевтических сенсбилизаторов на основе данных соединений.

Принципиальных замечаний по работе нет. Однако необходимо обозначить некоторые вопросы, пожелания и неточности, встречающиеся в работе:

- В литературном обзоре при описании взаимодействия ряда тетрапиррольных соединений с различными субстратами отсутствуют структуры соединений. Для более четкого представления происходящих процессов нужно было приводить рисунки со структурами рецепторов.

- На стр.22 автор утверждает, что фталоцианиновый макроцикл может присоединять различные заместители, однако такие реакции встречаются крайне редко. Обычно заместитель вводится на стадии фталонитрила. Как автор это может объяснить?

- Стр. 23 – «Производные фталоцианинов, полученные при помощи варьирования центрального лиганда, обладают рядом преимуществ. Во-первых, такие соединения не могут существовать в виде изомеров в отличие от производных, несущих периферийные заместители». Непонятно что имеет в виду автор? Что такое центральный лиганд и при чем здесь изомеры?

- В литературном обзоре не представлены данные для одного из последних российских фотосенсибилизаторов ФОТОСЕНСА – производного фталоцианина алюминия.

- В работе отсутствуют данные, кем были получены исследуемые соединения, а также отсутствуют физико-химические данные об их чистоте, например, спектры ЯМР?

- Автор объясняет различное поведение комплексов цинка, никеля и палладия с пурпурином-18 возможностью цинкового и никелевого комплексов к аксиальной координации дополнительных лигандов. Однако, хорошо известно, что комплексы никеля с тетрапиррольными соединениями обычно имеют КЧ=4 и не склонны к координации дополнительных лигандов. При этом им свойственно сильное искажение порфиринового макроцикла. Какие дополнительные доказательства аксиального связывания, помимо изменения ЭСП в комплексе никеля имеются у автора работы?

- За счет каких взаимодействий происходит ассоциация в комплексах 1 и 2? Можно ли предположить строение ассоциатов?

- С.66: за счет чего происходит усиление интенсивности флуоресценции хлоринов еб при добавлении ЧСА?

- В диссертации встречаются опечатки и неточности, но их количество ничтожно мало, а также неудачные термины, типа «безметалльный лиганд».


Замечания носят частный характер и не влияют на общее положительное впечатление о диссертационной работе, которая является законченным исследованием и отличается научной новизной. Автореферат в полной степени соответствует содержанию работы. Результаты представлены в 5 статьях, опубликованных в высокорейтинговых рецензируемых российских и иностранных журналах, включенных в перечень ВАК, и 5 тезисах докладов и достаточно полно отражают основные положения диссертации.

Оценивая диссертационную работу Головиной Г.В. в целом, следует отметить, что она выполнена на современном экспериментальном уровне в одной из важных областей физической химии – изучение характеристик новых фотосенсибилизаторов для ФДТ и

БНЗТ. Диссертация Головиной Г.В. является завершенным научным исследованием, представляет несомненный фундаментальный и практический интерес. Название, содержание и результаты диссертационной работы соответствуют паспорту специальности «02.00.04 – физическая химия».

По поставленным задачам, уровню их решения, научной новизне и практической значимости полученных результатов диссертационная работа Головиной Галины Владимировны отвечает требованиям "Положения о присуждении ученых степеней" ВАК Минобрнауки России, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842, предъявляемым к диссертационным работам на соискание ученой степени кандидата химических наук, а ее автор, Головина Галина Владимировна, заслуживает присуждения ей ученой степени "кандидат химических наук" по специальности 02.00.04 – физическая химия.

Заведующая сектором химии
металлокомплексных супрамолекулярных
систем Федерального государственного
бюджетного учреждения науки
Института общей и неорганической
химии им. Н.С. Курнакова
Российской академии наук
доктор химических наук, профессор

 Горбунова Ю.Г.

Почтовый адрес: 119991, Москва, Ленинский просп., 31.

Телефон: 8 495 955 48 74

E-mail: yulia@igic.ras.ru

30 октября 2014 г.

