

ОТЗЫВ

официального оппонента о диссертации Головиной Галины Владимировны
**"КОМПЛЕКСООБРАЗОВАНИЕ ТЕТРАПИРРОЛЬНЫХ
СОЕДИНЕНИЙ С АЛЬБУМИНОМ И ЛИПОПРОТЕИНАМИ"**,
представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук
по специальности 02.00.04 – физическая химия.

В диссертационной работе Головиной Г. В. изучено влияние периферийных заместителей, природы металла и pH среды на комплексообразование потенциальных фото-, радиосенсибилизаторов с основными белками плазмы крови – человеческим сывороточным альбумином и липопротеинами низкой плотности – физико-химическими методами анализа. Актуальность работы определяется существующей задачей изучения процессов комплексообразования тетрапирролов с белками и механизмов их доставки в опухолевую ткань *in vitro* с последующей перспективой улучшения фотодинамических свойств синтезируемых соединений и оптимизации их разработки. В качестве объектов исследования были выбраны Zn-, Ni- и Pd-производные пурпурина-18, метилфеофорбид *a* и два его диборированных аналога и пирофеофорбид *a*. Предметом служили количественные изменения параметров связывания испытуемых фото-, радиосенсибилизаторов с белками альбумином и липопротеинами под влиянием заместителей в их молекулах, природы металла или pH среды.

Новизна данных, полученных в работе Головиной Г. В., несомненна. Так, впервые изучено взаимодействие Zn-, Ni-, Pd-металлокомплексов пурпурина-18 с человеческим сывороточным альбумином и метилфеофорбида *a* и его диборированных аналогов – 13(2),17(3)-[ди(*o*-карборан-1-ил)метокси-карбонил]феофорбид *a* и 13(2),17(3)-[ди(1-карба-клозо-додекаборан-1-ил)метоксикарбонил]феофорбид *a* – с альбумином и липопротеинами низкой плотности. Установлено, что липопротеины – предпочтительный белок-переносчик диборированных производных. Исследовано ранее не изученное взаимодействие пирофеофорбида *a* с альбумином и липопротеинами и показано влияние среды на процессы

комплексообразования. Предложен предпочтительный механизм доставки пиррофеофорбида в опухоль.

Диссертация Головиной Г. В. построена по классическому типу. Она состоит из введения, литературного обзора, двух глав экспериментальной части, заключения, выводов, списка используемых сокращений и списка цитируемой литературы, включающего 160 источников. Во введении автор обосновала актуальность работы, выбор объектов исследования и сформулировала цели и задачи работы. Первая глава представляет собой обзор литературы, где автор подробно описывает взаимодействие различных классов соединений, в том числе тетрапирролов, с человеческим сывороточным альбумином и липопротеинами низкой плотности; приводит подробное описание сайтов связывания альбумина; раскрывает основные положения фотодинамической и борнейтронозахватной терапии; дает полную классификацию фотосенсибилизаторов на основе тетрапирролов. Вторая глава отведена под описания техники эксперимента и материалов и методов исследования. В третьей главе представлены основные результаты исследования: комплексообразование Zn-, Ni- и Pd-производных пурпурина-18 с сывороточным альбумином, комплексообразование диборированных производных метилфеофорбида *a* с альбумином и липопротеинами, комплексообразование пиррофеофорбида *a* с альбумином и липопротеинами в различных условиях pH.

Наиболее значимым результатом является то, что данные исследования позволили предложить механизм распределения пиррофеофорбида *a* и диборированных производных метилфеофорбида *a*. Показано, что наличие объемных заместителей и понижение кислотности среды (для фотосенсибилизатора, несущего карбоксильную группу) ослабляет сродство таких молекул к сывороточному альбумину; таким образом, распределение и доставка могут осуществляться липопротеин-опосредованным транспортом.

Данная работа вносит свой вклад в изучение комплексообразования потенциальных фотосенсибилизаторов с основными белками плазмы крови. Так в других работах ранее исследовано связывание альбумина и безметального пурпурина-18. Однако введение металла в молекулу

пурпурина-18 может оказывать влияние на величину константы связывания, что, в свою очередь, обуславливает тот или иной фотодинамический эффект. Данное исследование отражено в публикации Головиной и соавт. «Константы комплексообразования Zn-, Ni- и Pd-производных пурпурина-18 с сывороточным альбумином», Журнал физической химии, 2012. Имеется ряд других работ по связыванию фотосенсибилизаторов с белками (альбумин и липопротеины) в различных условиях pH. Однако Головина и соавт. впервые предположили, что связывание с альбумином может быть более чувствительно к pH среде, чем взаимодействие с липопротеинами в работе «Роль кислотности среды в комплексообразовании пиррофеофорбида *a* с альбумином и липопротеинами», Биоорганическая химия, 2011. И, наконец, Головиной и соавт. впервые изучено взаимодействие диборированных производных с вышеуказанными белками, что отражено в работе «Differential binding preference of methylpheophorbide *a* and its diboronated derivatives to albumin and low density lipoproteins» в ведущем зарубежном журнале *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*, 2013.

Несмотря на общее высокое качество выполнения работы, по диссертации имеются отдельные вопросы и замечания:

1. Остается не до конца понятным, с какой целью был сделан эксперимент по лазерному фотолизу. Также, график зависимости константы скорости псевдопервого порядка гибели триплетного состояния k от концентрации кислорода (рис. 13) построен по трем точкам, что делает представленный результат менее убедительным.
2. В диссертационной работе представлены подробные результаты по взаимодействию диборированных производных метилфеофорбида *a* с альбумином и липопротеинами в сравнении с неборированным метилфеофорбидом *a*. Однако полнота картины требует проведения эксперимента с моноборированными производными – эксперимент, не представленный в данной работе.
3. Имеются также замечания по оформлению диссертации, включающие ошибки в подрисуночных подписях, пропуски в заголовках таблиц и мелкое несоответствие рисунков тексту, однако, они не вносят существенных

искажений в табличный и графический материал, а потому не заслуживают подробного обсуждения.

Все замечания носят частный характер и не затрагивают выносимых на защиту положений.

В целом, актуальность, новизна, объем материала, достоверность результатов и качество их обсуждения не оставляют сомнения в том, что представленная работа соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание степени кандидата наук. Работа Головиной Г. В. соответствует критериям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, установленным в п.8 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 30.01.2002 в редакции от 20.04.2006. В работе решена научная задача изучения влияния центрального атома металла и объемных периферийных заместителей на процессы комплексообразования и выявления роли кислотности среды в процессах комплексообразования. Автореферат диссертации полностью отражает основные положения работы. Автор работы Головина Галина Владимировна заслуживает присуждения ей искомой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.04 – физическая химия.

Официальный оппонент

д.ф.-м.н., заведующий лабораторией молекулярной биофизики
Федерального государственного бюджетного учреждения науки
Института биоорганической химии
им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН

Ученый секретарь Института

22.10.2014



В. А. Олейников

Почтовый адрес: 117997, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 16/10

Телефон: +7 (495) 330-59-74, +7 (495) 335-43-66

Эл. почта: voleinik@mail.ru