

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Рыбкина А.Ю. «Фотофизические и фотодинамические свойства водорастворимых гибридных структур фуллерен-краситель»
представленной на соискание учёной степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.02 – биофизика

Работа А.Ю. Рыбкина посвящена очень важной проблеме разработки оригинальных подходов к созданию новых типов фотосенсибилизаторов на основе гибридных структур фуллерена C₆₀-краситель и изучение их механизма действия на биологических структурах. Открытие фуллерена в 1985 г дало мощный импульс развитию всего спектра наноматериалов. Оказалось, что эта молекула и ее производные обладают поразительно широким спектром биологической активности. В ее основе, в первую очередь, лежат следующие особенности молекулы: липофильность, определяющая ее способность к самоагрегации и адгезии к белкам, липидам, электроноакцепторная активность, приводящая к способности взаимодействовать со свободными радикалами и АФК, и способность из возбужденного состояния передавать энергию молекуле обычного кислорода, превращая его в синглетное состояние. Высокая гидрофобность чистого фуллерена ограничивает его непосредственное использование в качестве лекарственного средства. Поэтому, основные усилия исследователей в этом аспекте связаны с трансформацией фуллерена, направленные на придание ему водной растворимости и нужных типов функциональной активности.

В данном исследовании диссертант использовал 5 водорастворимых производных фуллерена C₆₀ с различными катионными и анионными аддендами. Были разработаны методики ковалентного присоединения к одному из катионных или анионных аддендов флуоресцеинизотиоцианата и противоопухолевого антибиотика рубоксила. Было установлено, что катионные производные фуллерена образуют прочные электростатические комплексы с ксантоновыми красителями – флуоресцеином, эозином и эритрозином, в структуре которых происходит эффективный перенос возбуждения или электрона с синглетно возбужденного красителя на фуллерен. Это открывает возможность широкого использования различных типов синглетно возбуждаемых красителей для создания новых эффективных фотосенсибилизаторов. Однако автором было обнаружено, что нековалентные электростатические комплексы неустойчивы при введении их в биологические мембраны. Для преодоления этого недостатка автором предложено создание ковалентных водорастворимых структур фуллерен-краситель, в котором краситель присоединен к фуллереновому ядру посредством молекулярного

мостика. На примере ковалентных конъюгатов флуоресцеина с катионным и производным фуллерена показано, что на фотодинамическую активность такой гибридной структуры также влияет электростатическое взаимодействие красителя и аддендов фуллерена, определяющее пространственную конформацию гибридной структуры и условия переноса возбуждения на фуллерен. В результате удается достичь повышения фотодинамической активности диады в 15 раз по сравнению с индивидуальной активностью производного фуллерена и флуоресцеина.

В заключительных разделах диссертации автором продемонстрирован значительный фотодинамический эффект новых ковалентных структур фуллерен-флуоресцеин и фуллерен-рубоксил на трех модельных биологических системах – на лецитиновых липосомах, плазмидной ДНК и на клетках HeLa.

В процессе анализа реферата возникают некоторые вопросы. В частности, поскольку в водной среде указанные препараты, по-видимому, не образуют истинных растворов и, как показано в работе, вероятней всего, образуют агрегаты, желательно было бы охарактеризовать размеры формируемых наночастиц и оценить их влияние на биологическую активность.

Указанное замечание не умаляет ценности этой работы, и она представляет несомненный интерес для широкого круга исследователей. По объёму проведённых исследований, уровню публикаций, актуальности и научной новизне диссертационная работа А.Ю. Рыбкина на тему «Фотофизические и фотодинамические свойства водорастворимых гибридных структур фуллерен-краситель» полностью соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям (п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842). Ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.02 – биофизика.

115478, Москва,
Каширское шоссе 24-2
8 (499)612-89-29
sm.andreev@nrcii.ru



Подпись С.М. Андреева заверяю
Ученый секретарь ФГБУ «ГНЦ Институт
иммунологии» ФМБА России
Кандидат медицинских наук

Андреев Сергей Михайлович,
кандидат химических наук,
заведующий лабораторией пептидных
иммуногенов Федерального
государственного бюджетного
учреждения науки «ГНЦ Институт
иммунологии» Федерального медико-
биологического агентства России

Скворцов Валерий Юрьевич

Сведения

Андреев Сергей Константинович

кандидат химических наук,

Основное место работы:

заведующий лабораторией пептидных иммуногенов Федерального государственного бюджетного учреждения науки «ГНЦ Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства России

1115478 Россия, Москва, Каширское шоссе, 24

Тел. 8(499) 612-89-29

Основные публикации по теме диссертанта (2-3 шт. за последние 5-7 лет):

1. Andreev S., Purgina D., Bashkanova B., Garshev A., Maerle A., Andreev I., Osipova N., Shershakova N., Khaitov M. Study of fullerene aqueous dispersion prepared by novel dialysis method. Simple way to fullerene aqueous solution. Fullerenes Nanotubes and Carbon Nanostructures, 2015, DOI: 10.1080 / 1536383X.2014.998758.
2. Andreev I., Petrukhina A., Garmanova A., Andreev S., Romanova V., Troshin P., Troshina O., DuBuske L. Penetration of fullerene C₆₀ derivatives through biological membranes. Fullerenes, Nanotubes, and Carbon Nanostructures, **2008**, 16, 89–102.
3. Shershakova N., Baraboshkina E., Andreev S., Purgina D., Struchkova I., Kamyshnikov O., Nikonova A., Khaitov M. Anti-inflammatory effect of fullerene C₆₀ in a mice model of atopic dermatitis. J. Nanobiotechnology, 2016,14(8), DOI 10.1186/s12951-016-0159-z.

Патенты:

4. № 2323722 - Фармацевтическая композиция для фотодинамической терапии и способ лечения онкологического заболевания с ее использование.
5. № 2462474 - Способ получения аддуктов фуллерена.

20.03.2016

Андреев С.М.



ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Рыбкина А.Ю.
«Фотофизические и фотодинамические свойства водорастворимых гибридных структур
фуллерен-краситель»
представленной на соискание учёной степени кандидата биологических наук по
специальности 03.01.02 – биофизика

Проведённое А.Ю. Рыбкиным исследование представляется актуальным и своевременным в силу того, что производные фуллеренов обнаруживают все более широкий спектр биологической активности, что позволяет рассматривать их как потенциальные соединения для разработки потенциальных лекарственных препаратов, в том числе и для лечения социально-значимых заболеваний

В настоящее время фуллерены и их производные находят применение в различных отраслях медицины и фармакологии. В частности, к настоящему времени описано применение фуллеренов и их производных в качестве:

- средств эффективной доставки к органам-мишеням лекарственных средств;
- нейропротекторов;
- антиоксидантов, акцепторов свободных радикалов, радиопротекторов;
- противоопухолевых и антипролиферативных средств
- противовирусных средств.

Создание и внедрение фотосенсибилизаторов нового поколения так же является одним из актуальных и своевременных вопросов.

Автором грамотно поставлена цель и сформулированы вытекающие из неё задачи. Материалы и методы исследования полностью им соответствуют. Выбранные А.Ю. Рыбкиным методики оригинальны и адекватны поставленным задачам.

А.Ю. Рыбкиным впервые описаны фотофизические свойства и фотодинамическое действие нового уникального класса водорастворимых производных фуллерена и их гибридных структур с красителями, образованных как за счет нековалентных взаимодействий, так и с помощью образования ковалентной связи. Обнаруженный автором диссертации эффект интенсивного тушения синглетных возбужденных состояний красителя ядром фуллерена позволяет значительно повысить фотохимическую и фотодинамическую активность диад фуллерен-краситель по сравнению со свободными красителем и фуллереном, даже в случае, если свободный краситель не проявляет фотодинамической активности.

Установлено, что усиление фотодинамического эффекта достигается за счет эффективной дезактивации возбужденных синглетных состояний красителя при переносе электрона или возбуждения с красителя на фуллерен, что значительно расширяет возможности выбора эффективного красителя.

Описаны механизмы, обуславливающие необходимость создания ковалентных диад фуллерен-краситель. *In vitro* на примере плазмиды pET-21 продемонстрирована способность ковалентных диад фуллерен-краситель вызывать одно- и двухпочечные разрывы ДНК при облучении светом в полосе поглощения красителя. Для диады фуллерен-флуоресцеин показана возможность вызывать фотосенсибилизированную гибель клеток HeLa при облучении светом в полосе поглощения красителя, что указывает на

перспективность подобных гибридных структур с использованием синглетно возбуждаемых красителей как потенциальных фотосенсибилизаторов для фотодинамической терапии.

Результаты данной работы представляют большой интерес для дальнейших фундаментальных и прикладных исследований, поскольку полученные автором экспериментальные данные, их анализ свидетельствуют в пользу принципиальной возможности создания водорастворимых гибридных структур фуллерен-краситель, обладающих высокой фотодинамической активностью.

Всё вышеизложенное позволяет заключить, что диссертационная работа А.Ю. Рыбкина на тему «Фотофизические и фотодинамические свойства водорастворимых гибридных структур фуллерен-краситель» полностью соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям (п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842). Ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.02 – биофизика.

105005, г. Москва, ул. Радио, д. 10А.
8 (498) 6846918, +79096433756
Notbio@mgou.ru



Арешидзе Давид Александрович,
кандидат биологических наук,
заведующий лабораторией
экспериментальной биологии и
биотехнологии Государственного
образовательного учреждения высшего
образования Московской области
Московский государственный
областной университет

Подпись Д.А. Арешидзе заверяю

Ученый секретарь Государственного
образовательного учреждения высшего
образования Московской области
Московский государственный областной
университет
Кандидат психологических наук



Климова Елена Михайловна

Личные данные рецензента

Сведения

Арешидзе Давид Александрович

кандидат биологических наук

Основное место работы:

Заведующий лабораторией экспериментальной биологии и биотехнологии
Государственного образовательного учреждения высшего образования Московской
области Московский государственный областной университет (МГОУ)

105005, г. Москва, ул. Радио, д. 10А.

8 (498) 6846918, +79096433756

Notbio@mgou.ru

Основные публикации по теме диссертации:

1. Areshidze D.A., Timchenko L.D., Rzhepakovsky I.V., Kozlova M.A., Syomin I.A. Influence of the tissue preparation "NICA-EM" on morphofunctional condition of a liver of rats at norm and at experimental non-alcoholic steatohepatitis. Pharmacologyonline. 2015. V. 2. P. 108-117.
2. Areshidze D.A., Timchenko L.D., Rzhepakovsky I.V., Kozlova M.A., Syomin I.A., Blazhnova G.N., Bondareva N.I. Mast cell of thymus, adrenal glands and liver at the acute experimental inflammation and its correction by preparation NICA-EM. Research journal of pharmaceutical, biological and chemical sciences. 2016. 7(2). P. 1620-1629.
3. Areshidze D.A., Timchenko L.D., Rzhepakovsky I.V., Kozlova M.A., Syomin I.A. Use of information parameters as criterion for determination of biological activity of tissue preparations. WSEAS Transactions on Biology and Biomedicine. 2016. V. 13. P. 22-32.

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Рыбкина Александра Юрьевича
**ФОТОФИЗИЧЕСКИЕ И ФОТОДИНАМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ВОДО-
РАСТВОРИМЫХ ГИБРИДНЫХ СТРУКТУР ФУЛЛЕРЕН-КРАСИТЕЛЬ,**
представленной на соискание ученой степени кандидата
биологических наук по специальности 03.01.02 – биофизика

Создание эффективных фотосенсибилизаторов электронно-возбужденных синглетных состояний молекулярного кислорода по-прежнему актуально в прикладном отношении в связи с совершенствованием методов фотодинамической терапии онкологических заболеваний. Так, использование бинарного композита органический краситель - фуллерен дает возможность сочетать свойства высокой поглощательной способности одного компонента с практически единичным квантовым выходом в триплетное состояние другого.

Диссертационная работа А.Ю. Рыбкина посвящена исследованию спектральных характеристик и электронных свойств бинарных систем фуллерен-краситель на основе специально синтезированных водорастворимых полизамещенных производных фуллерена C_{60} , а также изучению их фотодинамического эффекта в модельных биологических мембранах и клетках. Для этого диссертантом были разработаны оригинальные методы получения различных комплексов фуллерен-краситель, как за счет нековалентных взаимодействий, так и ковалентно-связанных конъюгатов фуллерен-краситель.

В результате исследования процессов распада возбужденных состояний красителя, в комплексе его с фуллереном, было обнаружено высокоэффективное тушение синглетных электронно-возбужденных состояний красителя ядром фуллерена. Это дает возможность существенно повысить фотохимическую и фотодинамическую активность диад фуллерен-краситель по отношению к системе «свободный краситель-фуллерен».

Исследование фотодинамической активности комплексов и конъюгатов фуллерен-краситель в водных растворах и в модельных биологических мембранах при фотоактивации системы в полосе поглощения красителя показало, что, в свою очередь, наблюдается значительное повышение фотодинамической активности связанных структур по сравнению со свободными компонентами, что позволяет рассматривать подобные системы как эффективные прикладные фотосенсибилизаторы.

На основе спектральных и фототрансформационных свойств фуллереновых комплексов автор делает предположение об актуальности двух механизмов тушения флуоресценции красителя в составе комплекса: по механизму переноса электрона, а также за счет индуктивно-резонансного (диполь-дипольного) переноса энергии электронного возбуждения. Реализация энергопередачи в комплексе «краситель-фуллерен» по синглетному каналу представляется весьма вероятной, хотя полученный при обработке экспериментальных результатов эффективный радиус переноса выглядит аномально малым (8 Å) для рассматриваемого типа процессов. В таких условиях, а также учитывая параллельное рассмотрение

автором альтернативного канала тушения – по механизму переноса электрона, было бы целесообразно принимать во внимание и перенос энергии по обменному механизму. Вместе с тем, данное замечание не влияет на общее положительное впечатление от диссертационной работы, а результаты, приведенные в ней, представляются интересными и важными.

Предложенные в диссертационной работе методы могут быть использованы в молекулярной биологии для установления механизмов биологического действия комплексов органических красителей с производными фуллеренов и прогнозирования перспектив их применения в медицине.

Изложенные в диссертации А.Ю. Рыбкина результаты оригинальных исследований существенно дополняют имеющиеся литературные данные о влиянии комплексов красителей с полизамещенными производными фуллеренов на различные виды биологической активности биомембран и клеток. К важным выводам работы следует отнести заключение автора о том, что комплексы красителей и водорастворимых полизамещенных производных фуллеренов в перспективе могут быть использованы в качестве эффективных препаратов в фотодинамической терапии.

Достоверность полученных в диссертации результатов обеспечивается использованием автором современных спектрально-фотометрических и люминесцентных методов исследования электронной структуры молекул и их комплексов. Приведенные в диссертационной работе результаты и выводы соответствуют современным концепциям, установившимся, в настоящее время, в молекулярной спектроскопии, биофизике мембран и клеточных органелл, а также других разделах естественных наук, имеющих прямое отношение к теме диссертации.

Диссертационная работа А.Ю. Рыбкина на тему «Фотофизические и фотодинамические свойства водорастворимых гибридных структур фуллерен-краситель» полностью соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям (п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842). Ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.02 – биофизика.

460018, Россия, г. Оренбург, пр. Победы, 13. Тел. (35-32) 37-24-57, e-mail: rphys@mail.osu.ru



Кучеренко Михаил Геннадьевич, доктор физ.-мат. наук, профессор, директор Центра лазерной и информационной биофизики ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный университет»

Подпись М.Г. Кучеренко заверяю
Секретарь ученого совета ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный университет», к.т.н., доцент



В.Л. Хрипко

10.03.2016

Личные данные рецензента

Кучеренко Михаил Геннадьевич, доктор физ.-мат. наук, профессор, профессор кафедры радиофизики и электроники, директор Центра лазерной и информационной биофизики федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Оренбургский государственный университет» (ФГБОУ ВО ОГУ), адрес 460018, Россия, г. Оренбург, пр. Победы, 13. Тел. (35-32) 37-24-57, e-mail: rphys@mail.osu.ru

Основные публикации по теме диссертации:

1. Кучеренко М.Г., Кислов Д.А., Чмерева Т.М. Возможности улучшения характеристик сканирующего ближнепольного оптического микроскопа за счет плазмонно-резонансного увеличения скорости безызлучательного переноса энергии // Российские нанотехнологии. 2012. –Т. 7.- №1-2. –С. 71-77.
2. Кучеренко М.Г. Динамическая поляризуемость наносфера в случае вырожденного электронного газа и ее роль в плазмонном механизме передачи энергии // Вестник ОГУ. 2012. №1. С. 141-149.
3. Кучеренко М.Г., Русинов А.П., Федоров Д.С. Модуляция характеристик комплексных голографических решеток воздействием дополнительного лазерного импульса // Квантовая электроника. 2012. –Т. 42. -№8. –С. 721-726.
4. Кучеренко М.Г., Измоденова С.В., Чмерева Т.М., Кручинин Н.Ю., Подрезова Н.С. Кинетика диффузионно-контролируемых фотореакций в приповерхностном слое фуллерен-тубуленовой наночастицы с адсорбированной полимерной цепью // Вестник ОГУ. 2013. №9 (158). С. 100-109.
5. Кучеренко М.Г., Чмерева Т.М., Дмитриев А.Д., Стругова Д.В. Кинетика молекулярной десорбции в сферической нанопоре // Химическая физика и мезоскопия. 2013. –Т. 15. -№4. – С. 544 - 550.
6. Кучеренко М.Г., Чмерева Т.М., Гадаева Э.К. Влияние многослойных сферических наночастиц с проводящим ядром на тушение флуоресценции органического люминофора // Ж. прикл. спектр. 2014. – Т. 81. -№3. – С. 396-401.
7. Кислов Д. А., Кучеренко М. Г. Безызлучательный триплет-синглетный перенос энергии электронного возбуждения между молекулами красителей вблизи поверхности серебряной пленки // Оптика и спектроскопия. 2014. – Т. 117. - № 5. - С. 809–816.
8. Измоденова С. В., Кислов Д. А., Кучеренко М. Г. Ускоренный безызлучательный перенос энергии электронного возбуждения между молекулами в водных пулах обратных мицелл с инкапсулированными серебряными наночастицами // Коллоидный журнал. 2014. -Том 76. -№ 6. -С. 734–744.

9. *Strokova Y.A ., Kucherenko M.G.* Electronic energy transfer from the semiconductor quantum wire excitons to an organic media // *Journal of Physics: Conference Series*. IOP Publishing. 2014. –Volume 541, Issue 1, 2014, Article number 012088.
10. *Кучеренко М. Г., Степанов В. Н., Кручинин Н. Ю.* Межмолекулярный безызлучательный перенос энергии в кластерах с плазмонными наночастицами // *Оптика и спектроскопия*. 2015. – Т. 118. -№ 1. – С. 107–114.
11. *Чмерева Т. М., Кучеренко М. Г., Дмитриев А. Д.* Тушение электронно-возбужденных состояний квантовых точек металлической нанопроволокой // *Оптика и спектроскопия*, 2015, Том 118, № 2, С. 300–306.
12. *Kucherenko M.G., Nalbandyan V.M.* Absorption and spontaneous emission of light by molecules near metal nanoparticles in external magnetic field // *Physics Procedia* 73 (2015) 136 – 142. doi: 10.1016/j.phpro.2015.09.134 © 2015 The Authors. Published by Elsevier B.V.

Директор ЦЛИБФ,
профессор



М. Г. Кучеренко

10.03.2016

ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы Рыбкин А.Ю. «Фотофизические и фотодинамические свойства водорастворимых гибридных структур фуллерен-краситель», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.02 - биофизика

Диссертационная работа Рыбкина А.Ю. Посвящена изучению физико-химических и спектральных свойств конъюгатов водорастворимых производных фуллерена C₆₀ с ксантоновыми красителями флуоресцеин, эозин и эритрозин и фотосенсибилизатора «Фотосенс». Подобные структуры могут рассматриваться как перспективные соединения для использования в фотомедицине, ввиду уникальной способности фуллерена к генерации синглетного кислорода и других активных радикальных частиц, а присоединенных красителей эффективно поглощать свет в видимой области спектра и передавать полученную энергию на фуллерен. Учитывая настоятельную потребность в создании новых фотосенсибилизаторов для ФДТ рака, предпринятые исследования несомненно являются актуальными.

Для создания гибридных структур были использованы два подхода. Первый основан на образовании нековалентных диад за счёт противоположных зарядов в полизамещенных производных фуллерена и ионных формах красителей. Второй предполагал получение более прочных ковалентных конъюгатов.

Изучение спектральных характеристик нековалентных комплексов на основе ксантонов и фуллерена позволило обнаружить интенсивное тушение флуоресценции красителя. Выполненные диссертантом расчеты показали, что в зависимости от полярности среды дезактивация красителя происходит как в триплетном, так и синглетном состояниях. Обнаруженный эффект открывает новые возможности для создания фотосенсибилизаторов, возбуждаемых только в синглетном состоянии, что значительно расширяет круг потенциальных препаратов для ФДТ.

Поскольку ксантоновые красители поглощают только в зеленой области

спектра, что ограничивает возможности их практического использования, диссертантом был получен комплекс катионного производного фуллерена с Фотосенсом, максимум поглощения которого находится при 660 нм. Найдено, что активность полученного комплекса существенно превосходит активность исходного фотосенсибилизатора.

К сожалению, все нековалентные комплексы в опытах *in vitro* не показали высокой активности. Поэтому в дальнейшем были синтезированы более стабильные ковалентно связанные структуры. Их изучение показало, что они также обладают достаточно высокой фотохимической активностью. Основное же преимущество подобных диад выявилось при их липосомальном использовании в биологических тестах.

В опытах на ДНК и клетках HeLa показано значительное усиление фотодинамической активности ковалентно связанных структур на основе ксантеновых красителей и фуллерена по сравнению со свободными красителями.

Полученные результаты указывают на перспективность изученных структур для создания потенциальных фотосенсибилизаторов для ФДТ.

По представленному автореферату могут быть сделаны следующие замечания:

1. На рис.2 не правильно изображена формула Фотосенса.
2. На стр.18 в последнем абзаце говорится о том, что полученные данные по гибели клеток HeLa «хорошо согласуются с литературными данными». Неясно о каких литературных данных идёт речь и если это было известно ранее то, что внес нового в данном случае диссертант.
3. На стр. 20 указано, что «нами были синтезированы три гибридные структуры, в которых краситель присоединен ковалентной связью к фуллерену», а в начале реферата (стр.7) сказано, что они были синтезированы Трошиным П.А. и др. Кто же в действительности их получал?

4. Поскольку именно ковалентные комплексы оказались наиболее перспективными, не ясно почему не были синтезированы конъюгаты производных фуллерена с Фотосенсом.

Несмотря на указанные замечания диссертационная работа Рыбкина А.Ю. «Фотофизические и фотодинамические свойства водорастворимых гибридных структур фуллерен-краситель» соответствует требованиям ВАК, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата химических наук, а её автор заслуживает присуждения ему искомой степени.

Миронов Андрей Фёдорович,
доктор химических наук, профессор,
Московский технологический университет
Институт тонких химических технологий,
кафедра химии и технологии биологически активных соединений,
заведующий кафедрой
119571, Москва, Проспект Вернадского, 86.
тел. 8-495-936-89-01
E-mail: mironov@mitht.ru;

Дата
14.03.2016

Подпись



Подпись Миронова А.Ф. заверяю



Миронов Андрей Фёдорович

доктор химических наук

Основное место работы:

Заведующий кафедрой химии и технологии биологически активных соединений

Московского Технологического университета (Институт тонких химических технологий)

119571, Россия, г. Москва, Проспект Вернадского, 86.

Тел. 8(495) 936-89-01

Основные публикации по теме диссертации:

1. Pavel A. Panchenko, Antonina N. Sergeeva, Olga I. Fedorova, Roman I. Reshetnikov, Anastasya E. Shelkunova, Mikhail A. Grin, Andrey F. Mironov, Gediminas Jonusauskas, (2014), Spectroscopical study of bacteriopurpurinimide-naphthalimide conjugates for fluorescent diagnostics and photodynamic therapy. Journal of Photochem. Photobiol. B.Biology. V. 133. P. 140-144.
2. И.В. Пантюшенко, П.Г. Рудаковская, А.В. Старовойтова, А.А. Михайловская, М.А. Абакумов, М.А. Каплан, А.А. Цыганков, А.Г. Мажуга, М.А. Грин, А.Ф. Миронов, (2015), Разработка наноструктурированных ИК-фотосенсибилизаторов на основе производных бактериохлорофилла а и наночастиц золота для фотодинамической терапии рака. Биохимия, т. 80, вып. 6, с. 891 – 902.
3. И.В. Пантюшенко, П.Г. Рудаковская, А.В. Старовойтова, А.А. Михайловская, М.А. Абакумов, М.А. Каплан, А.А. Цыганков, А.Г. Мажуга, М.А. Грин, А.Ф. Миронов, (2015), Разработка наноструктурированных ИК-фотосенсибилизаторов на основе производных бактериохлорофилла а и наночастиц золота для фотодинамической терапии рака. Биохимия. т. 80, вып. 6, с. 891 – 902

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Рыбкина Александра Юрьевича «Фотофизические и фотодинамические свойства водорастворимых гибридных структур фуллерен-краситель», представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 03.01.02 – биофизика

Создание новых противоопухолевых препаратов является одной из наиболее актуальных задач современной науки. Кандидатская диссертационная работа Рыбкина Александра Юрьевича посвящена разработке концепции создания гибридных конъюгатов состава фуллерен-краситель, изучению механизма генерации активных форм кислорода при фотовозбуждении данных конъюгатов и исследованию их фотодинамического действия на некоторые биологические модельные системы, такие как клеточные мембраны, молекулы ДНК и опухолевые клетки HeLa.

Актуальность работы основана на сочетании полезных свойств фуллерена и красителя, входящих в состав получаемых гибридных структур и определяющих их фотосенсибилизирующее действие. С одной стороны – это выраженные прооксидантные свойства фуллерена C_{60} и его водорастворимых производных, основанные на высоких квантовых выходах возбужденных состояний. А с другой – это поглощение красителей в видимой и красной области спектра, которое способно активировать возбужденное состояние фуллерена и, попадая в «окно прозрачности тканей», обеспечивать фотосенсибилизирующее действие конъюгатов фуллерен-краситель.

Работа является цельной, многосторонней, при этом ее основным достоинством является впервые осуществленное автором комплексное изучение фотофизических и фотодинамических свойств водорастворимых гибридных структур производных фуллерена C_{60} с красителями, что также свидетельствует о высокой степени научной новизны исследования. Выводы отражают решение поставленных задач и содержание работы. Автореферат добротен оформлен. Вместе с тем, по его содержанию есть замечания. Прежде всего, стоит обратить внимание на корректность терминологического использования понятия «фотохимическая активность». Так, автор утверждает, что «...в составе водорастворимых гибридных структур на основе фуллерена и красителя происходит эффективная дезактивация... триплетных... и синглетных возбужденных состояний красителя...», однако, использует метод определения фотохимической активности только с помощью красителя НСТ, что не позволяет оценить генерацию синглетного кислорода 1O_2 наряду с определяемым в работе супероксид анион радикалом O_2^{*-} . Таким образом, вызывает вопрос утверждение о том, что «...фотохимическая активность данного комплекса «ППФ+Фотосенс» превышает суммарную фотохимическую активность свободного ППФ-1 и «Фотосенса» более чем в 9 раз...», не ясно, чем обусловлено столь значительное усиление фотоактивности комплекса «ППФ+Фотосенс» при условии, что квантовый выход синглетного кислорода сульфопроизводного фталоцианина алюминия в свободном состоянии составляет уже 50%. Данное утверждение справедливо лишь в том случае, если авторы под «фотохимической активностью» понимают квантовый выход генерации исключительно супероксид анион радикала O_2^{*-} . Так ли это? При проведении теста фотодинамического действия исследуемых фотосенсибилизаторов на культуры клеток в зависимости от их

концентрации не указана энергия, сообщенная при облучении (Дж/см^2), что не позволяет провести сравнение эффективности полученных в работе новых фотосенсибилизаторов с уже существующими, например, «Фотосенсом».

Указанные замечания не являются критическими и не снижают научной значимости и общего впечатления от представленной работы. Все исследования выполнены на современном экспериментальном и теоретическом уровне. По актуальности поставленных задач, уровню их решения, научной новизне и практической значимости диссертационная работа А.Ю. Рыбкина на тему «Фотофизические и фотодинамические свойства водорастворимых гибридных структур фуллерен-краситель» полностью соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям (п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842). Ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.02 – биофизика.

142432, г. Черноголовка,
Северный проезд 1
8(496)524-25-66
pushkarev@ipac.ac.ru


23.03.2016

Пушкарев Виктор Евгеньевич,
доктор химических наук,
главный научный сотрудник
лаборатории фталоцианинов и их
аналогов Федерального
государственного бюджетного
учреждения науки Института
физиологически активных веществ
Российской академии наук

Подпись В.Е. Пушкарева заверяю
Ученый секретарь ФГБУН Институт
физиологически активных веществ РАН,
Кандидат химических наук





Т.Н. Великохатко

Сведения:

1. Фамилия, имя, отчество: Пушкарев Виктор Евгеньевич
2. Ученая степень: доктор химических наук (02.00.03 – органическая химия)
3. Основное место работы: главный научный сотрудник лаборатории фталоцианинов и их аналогов Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт физиологически активных веществ Российской академии наук (ИФАВ РАН), г. Черноголовка. 142432, Россия, г. Черноголовка, Московская обл., Северный проезд, д. 1. Тел: 8(496)5242566.

Основные публикации по теме диссертации:

1. V.E. Pushkarev, A.Yu. Tolbin, N.E. Borisova, S.A. Trashin, L.G. Tomilova. A₃B-type phthalocyanine based homoleptic lanthanide (III) double-decker π -radical complexes bearing functional hydroxy groups: synthetic approach, spectral properties and electrochemical study // *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2010**, № 33, P. 5254–5262.
2. V.E. Pushkarev, A.Yu. Tolbin, F.E. Zhurkin, N.E. Borisova, S.A. Trashin, L.G. Tomilova, N.S. Zefirov. Sandwich double-decker lanthanide(III) “intracavity” complexes based on clamshell-type phthalocyanine ligands: synthesis, spectral, electrochemical and spectroelectrochemical investigations // *Chem. Eur. J.*, **2012**, V. 18, № 29, P. 9046–9055.
3. V.E. Pushkarev, V.V. Kalashnikov, A.Yu. Tolbin, S.A. Trashin, N.E. Borisova, V.B. Rybakov, L.G. Tomilova, N.S. Zefirov. *Meso*-phenyltetraenzotriazaporphyrin based double-decker lanthanide(III) complexes: synthesis, structure, spectral properties and electrochemistry // *Dalton Trans.*, **2015**, V. 44, № 37, P. 16553–16564.

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Рыбкина А.Ю. «Фотофизические и фотодинамические свойства водорастворимых гибридных структур фуллерен-краситель»,
представленной на соискание учёной степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.02 – биофизика

Работа Рыбкина А.Ю. посвящена очень важной задаче – фактически созданию нового класса фотосенсибилизаторов для фотодинамической терапии на основе гибридных структур с использованием фуллерена и красителей. Проблема расширения количества фотосенсибилизаторов, работающих в спектральной области окна проницаемости живых тканей, сейчас стоит чрезвычайно остро. И в этой работе предпринята очень удачная попытка решения этой задачи. Автором были разработаны методы синтеза как ковалентных, так и нековалентных комплексов фуллереновых производных с различными красителями. Им показано, что фотодинамическая активность синтезированных соединений значительно превышает суммарную активность исходных молекул. Особенно хочется отметить заслугу автора в том, что им было установлено усиление фотодинамического эффекта за счет дезактивации возбужденных синглетных состояний красителя. Такой подход позволяет очень сильно расширить палитру используемых красителей для синтеза эффективных фотосенсибилизаторов.

Очень интересны данные, полученные при изучении эффективности синтезированных соединений при биологических испытаниях. Оказалось, что работают только ковалентные комплексы фуллерена и красителя. Они обладают мембранотропными свойствами. Было показано, что эти комплексы вызывают эффективное фотодинамическое повреждение ДНК и опухолевых клеток, но не обладают заметным цитотоксическим действием в отсутствии освещения.

Таким образом, автору удалось показать возможность создания класса эффективных фотосенсибилизаторов на основе фуллерена и синглетных красителей, не обладающих регистрируемым фотодинамическим действием. Все это очень расширяет перспективы создания новых, высоко эффективных фотосенсибилизаторов, используемых в различных областях биологии и медицины.

По объему проведенных исследований, уровню публикаций, актуальности и научной новизне диссертационная работа А.Ю. Рыбкина на тему «Фотофизические и фотодинамические свойства водорастворимых гибридных структур фуллерен-краситель» полностью соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям (п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842). Ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.02 – биофизика.

Россия, 119991, ГСП-1, Москва, В-334,
ул. Вавилова 28
8 (499) 135-93-70
roman@ineos.ac.ru

Roman

Романова Валентина Семеновна,
кандидат химических наук,
старший научный сотрудник
лаборатории алифатических
борорганических соединений
Федерального государственного
бюджетного учреждения науки
Институт элементоорганических
соединений им. А.Н.Несмеянова
Российской академии наук
(ИНЭОС РАН), г. Москва.

Подпись В.С.Романовой заверяю
Ученый секретарь ФГБУ ИНЭОС РАН
Доктор химических наук

Любимов Сергей Евгеньевич



Roman

Сведения

Романова Валентина Семеновна

кандидат химических наук

Основное место работы:

Старший научный сотрудник лаборатории алифатических борорганических соединений
Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт
элементоорганических соединений им. А.Н.Несмеянова Российской академии наук
(ИНЭОС РАН), г. Москва.

Россия, 119991, ГСП-1, Москва, В-334, ул. Вавилова, 28

Тел. 8(499) 135-93-70

Основные публикации по теме диссертации:

1. В.С. Романова, К.К. Бабиевский, И.А. Ямсков. «Строение и спектры кругового дихроизма оптически активных аминокислотных производных фуллерена C₆₀». Изв.РАН, сер. хим., 2010, N3, с.650-652.
2. Г.И.Тимофеева, А.А. Тепанов, В.А. Лопанов, В.С. Романова. «Изучение поведения дизамещенных метиловых эфиров пептидных производных фуллерена C₆₀ в водных растворах». Изв.РАН, сер. хим., 2012, N8, с.1618-1620.
3. К.К. Бабиевский, В.С. Романова, Ю.А. Давидович, И.А. Ямсков. «Индукция оптической активности фрагментов аминокислот и пептидов, ковалентно присоединенных к фуллереновому циклу C₆₀». Изв.РАН, сер. хим., 2013, т.62, N12, с.2609-2611.

Романова

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Рыбкина А.Ю. «Фотофизические и фотодинамические свойства водорастворимых гибридных структур фуллерен-краситель» представленной на соискание учёной степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.02 – биофизика

Большой успех фотодинамической терапии с использованием традиционных фотосенсибилизаторов (ФС) уже давно привел к мысли о возможности усиления эффективности процесса генерации конечных реакционноспособных образований. Одним из путей достижения такого усиления является формирование наиболее оптимальных условий возбуждения ФС, как спектральных, так и энергетических. Диссертационная работа Рыбкина А.Ю. посвящена изучению возможностей улучшения эффективности фотодинамического действия за счет создания соответствующих диад, фотофизические и фотохимические свойства которых в сумме могут дать значительный выигрыш по сравнению с индивидуальным воздействием компонентов диад.

Диссертантом поставлен и успешно решен ряд вопросов, относящихся к выбору компонентов диад и исследованию как их собственных фотофизических и фотохимических свойств, так и поведения в составе диад (с нековалентной и ковалентной связью). Большое внимание уделено изучению фотодинамической активности диад, не только в водных растворах, но и в модельных биологических системах. Продemonстрировано существенно разное поведение диад в воде и в биологических объектах. Получена ценная информация о причинах такого различия во взаимодействии компонентов диад и обсуждены возможные пути фотоиндуцированного транспорта энергии возбуждения ФС (перенос энергии и/или электрона). Основным значительным достижением диссертационной работы является установление большого (3-5 раз) усиления фотодинамической активности в результате совместного действия компонентов созданных структур при ковалентной связи в биологических модельных системах. Убедительно показано также, что это происходит, в основном, за счет участия флуоресцентного состояния первично поглощающего компонента (красителя). Создан новый класс водорастворимых ФС. Отметим высокий экспериментальный уровень выполненной работы. Ее результаты являются новыми. Они опубликованы и доложены на конференциях соответствующего профиля. Диссертационная работа А.Ю. Рыбкина на тему «Фотофизические и фотодинамические свойства водорастворимых гибридных структур фуллерен-краситель» полностью соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям (п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842). Ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.02 – биофизика.

197101, Санкт-Петербург, Кронверкский пр. 49

teimur@list.ru

Шахвердов Теймур Азимович,
кандидат физико-математических наук,
старший научный сотрудник.
Научный центр нанофотоники и
информатики Университета ИТМО
Министерства образования и науки
Российской Федерации

Подпись Т.А.Шахвердова заверяю
Начальник отдела кадров Университета
ИТМО



Котусева Ольга Владимировна

Сведения

Шахвердов Теймур Азимович

Кандидат физико-математических наук,

Старший научный сотрудник.

Основное место работы:

Научный центр нанофотоники и информатики Университета ИТМО Министерства образования и науки Российской Федерации. г. Санкт-Петербург, 197101, г. Санкт-Петербург, Кронверкский пр. 49.

Основные публикации по теме диссертации:

1. М.В. Грязнова, В.В. Данилов, Т.А. Шахвердов (2008) «Фотоиндуцированный перенос электрона с участием ион-радикалов в многокомпонентных растворах», Оптика и спектроскопия, 105(6), с. 954-960.
2. Г.М. Ермолаева, В.Г. Маслов, А.О. Орлова, Ф.С. Панфутова, Н.Н. Розанов, Б.Д. Файнберг, Т.А. Шахвердов (2011), «Динамика оптического отклика растворов J-агрегатов псевдоизоцианина при пико- и субнаносекундном возбуждении», Оптика и спектроскопия, 110(6), с. 923-931.
3. Е.В. Колобкова, Н.В. Никоноров, А.И. Сидоров, Т.А. Шахвердов (2013), «Люминесценция молекулярных кластеров серебра в оксифторидных стеклах», Оптика и спектроскопия, 114(2), с. 260-264.
4. Е.В. Колобкова, Д.С. Кукушкин, Н.В. Никоноров, А.И. Сидоров, Т.А. Шахвердов (2015), «Люминесцентные свойства фторфосфатных стекол с молекулярными кластерами селенида кадмия», Оптика и спектроскопия, 118(2), с. 237-241.

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Рыбкина А.Ю. «Фотофизические и фотодинамические свойства водорастворимых гибридных структур фуллерен-краситель»
представленной на соискание учёной степени кандидата биологических наук
по специальности 03.01.02 – биофизика

Диссертационная работа А.Ю. Рыбкина относится к актуальным в настоящее время работам в области биофизики, посвященным развитию методологических подходов к фотодинамической терапии злокачественных опухолей. Новизна и практическая значимость результатов работы не вызывают сомнений, поскольку в ней впервые исследованы фотофизические свойства и фотодинамическое действие водорастворимых производных фуллерена C_{60} – представителей нового класса веществ, перспективных для фотодинамической терапии – и их комплексов или производных с красителями, хорошо поглощающими в красной области спектра и способными передать возбуждение или электрон на фуллерен. Достоверность полученных в работе результатов обеспечиваются широким спектром методов исследования, применяемых в работе.

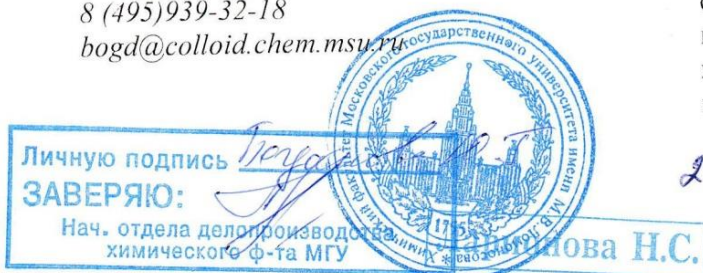
По автореферату имеется замечание рекомендательного характера. Для анализа нековалентного взаимодействия C_{60} с молекулами красителя следовало бы привлечь квантовохимическое моделирование с расчетами энергии комплексов, а не ограничиваться анализом спектров. Это позволило бы оптимизировать выбор перспективного красителя более обоснованно.

Диссертационная работа должным образом апробирована: по теме диссертации опубликовано 16 работ, из них 4 статьи в реферируемых журналах, входящих в перечень ВАК, две главы в монографиях и 10 тезисов в сборниках научных конференций различного уровня.

Судя по автореферату, диссертационная работа А.Ю. Рыбкина на тему «Фотофизические и фотодинамические свойства водорастворимых гибридных структур фуллерен-краситель» полностью соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям (пп.9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842). Считаю, что Рыбкин Александр Юрьевич заслуживает присуждения ему искомой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.02 – биофизика.

119991, Москва,
Ленинские горы, д.1, стр.3
8 (495) 939-32-18
bogd@colloid.chem.msu.ru

Богданова Юлия Геннадиевна,
кандидат химических наук, доцент,
старший научный сотрудник кафедры
коллоидной химии
химического факультета МГУ
имени М.В. Ломоносова



22.03.2016

Сведения

Богданова Юлия Геннадиевна

кандидат химических наук

Основное место работы:

Старший научный сотрудник лаборатории коллоидной химии кафедры коллоидной химии химического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова

1199991, Москва, Ленинские горы, д.1, стр.3, химический факультет МГУ

Тел. 8(495) 939-32-18

Основные публикации по теме диссертации:

1. Богданова Ю. Г., Должикова В. Д., Клеменкова З. С. и др. Адсорбционное модифицирование поверхностей твердых тел водными растворами производных фуллерена C₆₀, содержащих малеимидный и дипептидный адденды // *Вестник Московского университета. Серия 2: Химия*. — 2013. — Т. 54, № 2. — С. 102–111.
2. Богданова Ю. Г., Костина Ю. В., Норов Ю. В. Исследование химической модификации поверхностей полиолефинкетонных методами смачивания и ИК-Фурье спектроскопии // Сборник статей XVI Всеросс. конф. "Структура и динамика молекулярных систем". — Т. 1. — МарГТУ Йошкар-Ола, 2009. — С. 303–306.
3. Богданова Ю. Г., Должикова В. Д. Физико-химические аспекты кровесовместимости полимерных материалов // Сборник статей XVI Всеросс. конф. "Структура и динамика молекулярных систем". — Т. 3. — МарГТУ Йошкар-Ола, 2009. — С. 4–14.
4. Трунова Н. А., Круговов Д. А., Богданова Ю. Г., Касаикина О. Т. Мицеллярные инициаторы свободных радикалов // *Вестник Московского университета. Серия 2: Химия*. — 2008. — Т. 49, № 4. — С. 260–264.