

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по НИР Федерального
государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего
профессионального образования
«Саратовский государственный университет
имени Н.Г. Чернышевского»,
д.ф.-м.н., профессор
Стальмахов А.В.

31 октября 2014 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

на диссертационную работу Шилягиной Натальи Юрьевны «Исследование тетраарилтетрацианопорфиразинов в качестве потенциальных фотосенсибилизаторов для фотодинамической терапии и флуоресцентной диагностики», представленную на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.02 – биофизика

Актуальность темы

Флуоресцентная диагностика (ФД) и фотодинамическая терапия (ФДТ) являются современными, интенсивно развивающимися методами диагностики и лечения злокачественных новообразований. Метод ФДТ основан на избирательном накоплении в опухолевой ткани фотосенсибилизатора, способного при локальном воздействии света с длиной волны, соответствующей его максимуму поглощения, генерировать цитотоксические агенты, вызывающие гибель опухолевых клеток.

Несмотря на то, что в последние десятилетия были синтезированы десятки веществ, обладающих фотосенсибилизирующими свойствами, многие из них имеют существенные недостатки: сложный неоднородный химический состав; длительное удержание в организме, что является причиной выраженной кожной фототоксичности; относительно невысокая селективность накопления в опухолевой ткани; поглощение в диапазоне длин волн 600–700 нм с низким коэффициентом экстинкции, что позволяет достигнуть при проведении ФДТ биологической эффективности в ткани лишь на небольшой глубине при использовании достаточно мощных источников оптического излучения. В связи с этим по-прежнему актуальным является вопрос разработки новых фотосенсибилизаторов.

Как потенциальные фотосенсибилизаторы активно исследуются соединения различных химических классов: порфирины и их аналоги, хлорины, бактериохлорины, тетраазапорфирины и др. Особый интерес вызывают порфиразины (тетраазапорфирины) в силу наличия у них макросистемы

сопряжения двойных связей, а также способности образовывать прочные комплексы с большинством металлов периодической системы.

Флуоресценция фотосенсибилизатора является ключевым свойством для использования его в целях диагностики и контроля распределения в организме, а свободнорадикальные реакции, запускаемые синглетным кислородом, лежат в основе его лечебного действия. Для клинической онкологии актуальным и до настоящего времени нерешенным остается также вопрос раннего контроля эффективности фотодинамической терапии. В 2009 году впервые появилось сообщение о возможности наблюдения за протеканием фотодинамического процесса по изменению внутриклеточной вязкости при использовании в качестве фотосенсибилизатора для ФДТ мезо-замещенного порфиринового димера. Такая возможность обусловлена уникальным сочетанием свойств фотосенсибилизатора и молекулярного ротора, присущих данному флуорофору. В частности, одним из важнейших свойств молекулярных роторов является сильная зависимость параметров флуоресценции от вязкости среды, что обуславливается конкуренцией процессов флуоресценции и индуцированного светом внутримолекулярного вращения или скручивания. Поскольку вязкостные свойства внутриклеточной среды существенно меняются в процессе фотоиндуцированной смерти клеток, такой подход дает потенциальную возможность осуществлять в живом организме мониторинг фотодинамического процесса в режиме реального времени с применением метода флуоресцентного имиджинга с регистрацией времени жизни возбужденного состояния флуорофора. Ограничениями для внедрения описанного в работе соединения являются исключительная сложность и дороговизна его получения в промышленных количествах.

Диссертационная работа Натальи Юрьевны Шилягиной направлена на исследование тетраарилтетрацианопорфиразинов в составе различных полимерных наночастиц в качестве потенциальных фотосенсибилизаторов для фотодинамической терапии и флуоресцентной диагностики новообразований.

Новизна исследования, полученных результатов и выводов

В ходе проведенных в настоящей работе исследований получен ряд принципиально новых и интересных результатов. Охарактеризованы новые соединения — тетраарилтетрацианопорфиразины, для которых показано сочетание свойств фотосенсибилизатора и флуоресцентного молекулярного ротора. Показано, что тетраарилтетрацианопорфиразины активно накапливаются в опухолевых клетках в культуре и концентрируются в окооядерной области и ядерной мембране, что может иметь важное значение для фотодинамической терапии. Разработана экспериментальная установка для создания равномерного светового потока в 96-луночных планшетах с возможностью независимого светового воздействия на индивидуальные группы лунок при высокой стабильности световой мощности в процессе работы и прецизионном контроле температурного режима во время проведения исследований. В экспериментах на животных-опухоленосителях

показано, что тетраарилтетрацианопорфиразины характеризуются высокой селективностью накопления в опухолях по сравнению с мышечной тканью и кожей.

Анализ содержания диссертации

Диссертационная работа Н.Ю. Шилигиной написана по традиционной схеме, включающей в себя введение, обзор литературы, описание материалов и методов, используемых в работе, результаты проведенных экспериментов и их обсуждение, заключение, выводы и список цитированной литературы. Работа изложена на 135 страницах, включает 7 таблиц и 45 рисунков. Список литературы содержит 270 источников, из них 216 зарубежных.

В обзоре литературы рассмотрены имеющиеся на сегодняшний день данные, касающиеся истории развития и принципов метода фотодинамической терапии. Рассмотрены основные химические классы фотосенсибилизаторов для флуоресцентной диагностики и фотодинамической терапии. Обсуждены механизмы внутриклеточного и внутритканевого распределения фотосенсибилизаторов. Произведен обзор класса химических соединений, известного как флуоресцентные молекулярные роторы, а также проанализирована возможность их использования в оценке ответа клеток на фотодинамическое воздействие. В целом, обзор литературы написан хорошим языком и логично структурирован.

Глава «Материалы и методы исследования» написана достаточно подробно, что позволяет воспроизвести все произведенные автором исследования без привлечения специальной литературы. Методы современны и адекватны поставленным задачам. Стоит выделить разработанную методику оценки фотодинамической активности с помощью светодиодного излучателя для получения равномерного светового потока в стандартных 96-луночных планшетах, как позволяющую осуществлять одновременный мониторинг воздействия ряда различных световых доз или концентраций действующего вещества в нескольких повторностях.

В главе 3 диссертации приводится изложение полученных результатов и их обсуждение.

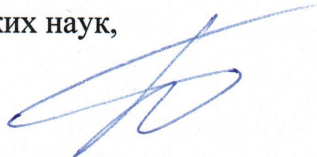
В разделе 3.1. приводятся результаты исследования фотофизических свойств тетраарилтетрацианопорфиразинов. Показано, что квантовый выход флуоресценции и время жизни возбужденного состояния тетраарилтетрацианопорфиразинов существенно зависят от вязкости среды, что объясняется автором принадлежностью соединений к классу флуоресцентных молекулярных роторов.

В разделе 3.2. обсуждаются результаты исследования динамики накопления клетками в культуре и внутриклеточной локализации тетраарилтетрацианопорфиразинов. Автор продемонстрировал, что исследуемые соединения эффективно накапливаются в опухолевых клетках и концентрируются в околоядерной области и ядерной мембране, что может иметь важное значение для фотодинамической терапии.

фотосенсибилизаторов для фотодинамической терапии и флуоресцентной диагностики» является законченной научно-квалификационной работой. Работа соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013, предъявляемым ВАК Министерства образования и науки РФ к диссертациям на соискание ученой степени кандидата биологических наук. Соискатель Шилягина Наталья Юрьевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.02 – биофизика.

Работа обсуждалась на заседании кафедры оптики и биофотоники Саратовского государственного университета им. имени Н.Г. Чернышевского 31 октября 2014 г., протокол № 11/14.

Заведующий кафедрой оптики и
биофотоники
ФГБОУ ВПО «Саратовский
государственный университет имени Н.Г.
Чернышевского»,
Заслуженный деятель науки РФ
Доктор физико-математических наук,
профессор



Тучин Валерий Викторович

410012, г. Саратов, ул. Астраханская, д. 83
раб. тел. 8-8452-210-722, e-mail: tuchinvv@mail.ru

Подпись Тучина В.В. заверяю
проректор по НИР, профессор, д.ф.-м.н

