

Отзыв

на автореферат диссертации Н.Ю.Шилягиной «Исследование тетраарилтетрацианопорфиразинов в качестве потенциальных фотосенсибилизаторов для фотодинамической терапии и флуоресцентной диагностики», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.02 – «биофизика»

Фотодинамическая терапия (ФДТ) в последние десятилетия используется как метод лечения злокачественных опухолей, предраковых состояний и ряда неопухолевых заболеваний. ФДТ рака основана на применении природных и синтетических ФС, селективно накапливающихся в опухолевых клетках и вызывающих их гибель при облучении светом определенной длины волны. Одной из проблем использования ФДТ в клинической практике является ранний контроль её эффективности. Известны работы по использованию некоторых соединений на основе порфиринов в качестве фотосенсибилизаторов, позволяющих проводить мониторинг фотодинамического процесса в клетке по изменению внутриклеточной вязкости в процессе фотоиндуцируемой гибели клеток. Такие соединения совмещают в себе свойства фотосенсибилизатора и флуоресцентного молекулярного ротора. Представляется перспективным поиск новых соединений этого класса и их исследование для дальнейшего использования в области флуоресцентной диагностики и раннего контроля эффективности ФДТ.

Работа Шилягиной Н.Ю. посвящена исследованиям тетраарилтетрацианопорфиразинов в составе полимерных наночастиц в качестве потенциальных фотосенсибилизаторов для флуоресцентной диагностики и ФДТ рака и состояла как в исследовании фотофизических свойств этих соединений с целью выбора флуоресцентных молекулярных роторов, так и в исследованиях накопления их в опухолевых клетках, разработке методического подхода и приборной базы для оценки воздействия фотосенсибилизаторов на опухолевые клетки. а также в исследовании фармакокинетики фотосенсибилизаторов в опухоли и здоровых органах и тканях лабораторных животных *in vivo*.

Для решения поставленных задач и достижения цели работы диссертантом изучены фотофизические свойства тетраарилтетрацианопорфиразинов, в том числе определены квантовые выходы флуоресценции в различных средах. Автором показано существенное возрастание интенсивности флуоресценции тетраарилтетрацианопорфиразинов с ростом вязкости растворов. На основании зависимости квантового выхода флуоресценции от вязкости растворов и зависимости времени жизни возбужденного состояния флуоресценции от вязкости среды сделан вывод о принадлежности исследуемых тетраарилтетрацианопорфиразинов к классу молекулярных роторов.

Также автором исследована зависимость накопления тетраарилтетрацианопорфиразинов самих по себе и в комплексе с полимерными наночастицами в опухолевых клетках от концентрации красителя в среде и времени инкубации. Для оценки фототоксического действия фотосенсибилизаторов разработан светодиодный источник для облучения клеток в лунках 96-луночного культурального микропланшета.

Автором подтверждена способность тетраарилтетрацианопорфиразинов, инкорпорированных в полимерные щетки, вызывать фотоиндуцированную гибель клеток, рассчитана ингибирующая концентрация ИК50, подтверждено значительное превышение фототоксичности над темновой. Также охарактеризованы фототоксичность и темновая токсичность других фотосенсибилизаторов на основе тетраарилтетрацианопорфиразинов.

Методом FLIM подтверждено увеличение времени жизни возбужденного состояния фотосенсибилизатора в клетках после облучения, в связи с чем высказано предположение, что фотосенсибилизаторы-молекулярные ротаторы могут быть использованы для ранней оценки эффективности фотоиндуцированной гибели клеток.

При помощи планарного флуоресцентного имиджинга изучена фармакокинетика фотосенсибилизаторов на основе тетраарилтетрацианинопорфиразинов. Для фотосенсибилизатора, инкорпорированного в полимерные щетки, показана способность селективно накапливаться в опухоли, в то время как для фотосенсибилизатора без солубилизатора не обнаружено существенных различий между накоплением в опухолях и нормальных тканях.

Накопление фотосенсибилизатора, инкорпорированного в полимерные щетки, в опухолях, органах и тканях лабораторных животных также подтверждено также при помощи конфокальной флуоресцентной микроскопии *ex vivo*.

Работа выполнена на современном методическом уровне, использован широкий диапазон методов: флуоресцентная спектроскопия и флуоресцентная микроскопия, работа с культурами клеток, работа с животными и тканями млекопитающих, флуоресцентный *in vivo* имиджинг. Полученные данные подвергнуты тщательной статистической обработке.

Результаты работы имеют существенное значение для разработки новых фотосенсибилизаторов, которые можно использовать для мониторинга раннего ответа опухолей на ФДТ.

Результаты работы опубликованы в международных и отечественных реферируемых журналах, многократно доложены на отечественных и международных конференциях и конгрессах. Выводы полностью обоснованы и соответствуют поставленным задачам.

К замечаниям можно отнести следующее. В автореферате не были охарактеризованы полимерные наночастицы, в которые инкорпорировались исследуемые тетраарилтетрацианопорфиразиновые наночастицы.

тосенсибилизатора как в опухолевых клетках, так и в опухолях и нормальных тканях и органах животных.

Однако высказанное замечание не снижает качества и ценности работы.

По своей актуальности, научной новизне, объему, практической значимости работа Шилягиной Н.Ю. «Исследование тетраарилтетрацианопорфиразинов в качестве потенциальных фотосенсибилизаторов для фотодинамической терапии и флуоресцентной диагностики», отвечает требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 № 842, а ее автор, Шилягина Наталья Юрьевна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.02 – «биофизика».

Научный сотрудник лаборатории физической биохимии

Федерального государственного учреждения науки

Института биохимии им. А.Н. Баха Российской академии наук (ИНБИ РАН)

кандидат химических наук

28.11.2014

119071, г. Москва, Ленинский просп., д.33, стр.2

e-mail: imeerovich@inbi.ras.ru

тел.: 8-495-952-87-99

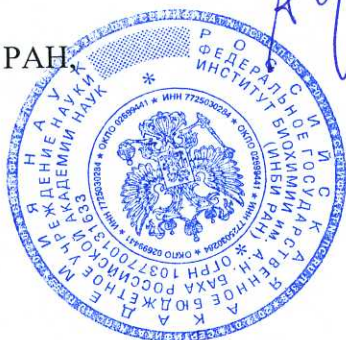
 Меерович Ирина Геннадьевна

Подпись к. х. н. Меерович И.Г.

«заверяю»:

Ученый секретарь ИНБИ РАН

к. б. н.



Орловский А.Ф.