

ОТЗЫВ

официального оппонента

на диссертационную работу Шахматова Владимира Викторовича «Фотохимические и фотофизические свойства производных гидрированных фуру- и тиенилхинолинов и их взаимодействие с тиминовыми основаниями ДНК», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.4. Физическая химия

Актуальность темы диссертации. Диссертационная работа В.В.Шахматова посвящена исследованию фотоники новых фуру- и тиенилзамещенных гидрированных хинолинов и их реакциям с тиминовыми основаниями ДНК. Интерес к такого рода соединениям и фотохимическим процессам с их участием продиктован тем, что аннелирование фуранового кольца к фенильному циклу нетоксичных антиоксидантов из числа дигидрохинолинов приводит к значительному увеличению для них выхода триплетного состояния при фотовозбуждении и реализации новых направлений реакций, прежде всего реакции [2+2]-фотоциклоприсоединения, играющей важную роль в ПУВА-терапии (фотохимиотерапии) кожных заболеваний с использованием псораленов (фурокумаринов). Механизм терапевтического воздействия псораленов на клетки кожи больного человека связан в основном с образованием продукта [2+2]-фотоциклоприсоединения в реакции молекул псораленов в триплетном состоянии и тиминовых оснований ДНК. Однако продолжительное терапевтическое применение псораленов обнаружило их фотоцитотоксичный эффект и это ставит вопрос о поиске соединений, которые обладая достоинствами псораленов были бы лишены отмеченного недостатка. Для решения этой задачи автор обратил внимание на азотсодержащие гетероциклические соединения, являющиеся производными гидрированных фуру- и тиенохинолинов, проявляющих выраженные антиоксидантные свойства и способных стать аналогами применяемых в настоящий момент псораленов. Поскольку дигидрохинолины имеют низкий квантовый выход триплетного состояния, то направленным синтезом путем добавления тиенильного или фуранового заместителя предполагалось увеличить электронное сопряжение в ароматическом гетероцикле. Как результат объектом исследования в работе стала фотоника соответствующих соединений, выяснение механизма взаимодействия их триплетных состояний с тиминовыми основаниями ДНК, оценка возможности применения этих соединений в фотохимиотерапии (ПУВА-терапии).

В связи с этим задачи, поставленные в диссертационной работе Шахматова В.В. и направленные на изучение фотоники впервые синтезированных соединений, направление и эффективность реакций их триплетных состояний с тиминовыми основаниями ДНК,

оценку темновой и фотоцитотоксичности являются актуальными и вытекающими из развития данной предметной области.

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, списка сокращений и списка цитируемой литературы из 134 наименований. Диссертация изложена на 120 страницах и включает 2 таблицы, 12 схем и 49 рисунков.

Во **введении** обоснованы актуальность темы работы, выбор объектов исследования, сформулированы основная цель и задачи, обозначена научная новизна, практическая значимость и положения, выносимые на защиту.

В литературном обзоре, состоящем из двух частей (**глава 1**) кратко рассмотрены вопросы терапии кожных заболеваний с использованием метода ПУВА-терапии. Представлена информация о фотонике псораленов, используемых в фотохимиотерапии, реакциях их триплетных состояний, в том числе с фрагментами ДНК, отмечены определенные осложнения при использовании этих соединений. Во второй части литературного обзора рассмотрены направления поиска новых фотосенсибилизаторов для ПУВА-терапии. В заключении этой части литературного обзора высказано предположение о перспективности исследования новых фууро- и тиенилпроизводных дигидро- и тетрагидрохинолинов в качестве потенциальных препаратов для ПУВА-терапии.

В **главе 2** представлена информация об исследуемых веществах, их синтезе, экспериментальных методах, использованных при проведении исследований (спектрофотометрия, флуориметрия, импульсный лазерный и ламповый фотолиз аналитическая и препаративная ВЭЖХ, масс-спектрометрия, изотермическая калориметрия), а также процедурах определения темновой и фотоцитотоксичности,

В **главе 3** рассмотрены результаты исследования спектральных свойств исследуемых соединений и их фотохимических и фотофизических свойств. Получены спектрально-люминесцентные характеристики исследуемых соединений. Исследование их фотохимических превращений методом стационарного фотолиза в растворах светом УФ-А диапазона показало, что они могут протекать по различным направлениям, зависящим как от строения соединений и используемого растворителя, так и от наличия/отсутствия кислорода в реакционной системе. Наличие изобестических точек на изменяющихся в ходе фотолиза спектрах поглощения указывает на образование нескольких продуктов в параллельных реакциях при сохранении соотношения между ними. Использование ВЭЖХ и масс-спектрометрии позволило идентифицировать продукты превращения и предложить обоснованную схему превращений. Изменение состава продуктов фотолиза с одновременным увеличением квантового выхода реакции при переходе от воздушно-

насыщенного раствора, где эффективно протекает процесс тушения триплетных состояний кислородом к раствору, насыщенному аргоном, свидетельствует об участии триплетных состояний в реакции образования продуктов. Методом лампового импульсного фотолиза вакуумированных растворов во всех использованных растворителях было зарегистрировано образование короткоживущего интермедиата со спектром поглощения с $\lambda_{\text{max}} = 620\text{--}640$ нм и временем жизни ~ 200 мкс. Доказательства триплетной природы этого интермедиата были получены в экспериментах по триплет-триплетному переносу энергии с донора и на акцептор триплетной энергии. Кривые гибели триплетного состояния в атмосфере аргона, на воздухе и в кислород-воздушных смесях хорошо описываются в предположении параллельной гибели по реакциям второго и первого порядка. Гибель по реакции первого порядка в отсутствие кислорода может происходить в результате интеркомбинационной конверсии (ИКК) в основное состояние и фотохимической реакции с образованием аминильного радикала.

В главе 4 рассмотрены реакции фуридигидрохинолинов с тиминовыми основаниями ДНК. Образование с высоким квантовым выходом триплетных состояний ФДГХ позволяло рассчитывать на то, что они смогут взаимодействовать с тиминовыми основаниями ДНК. Методом лазерного импульсного фотолиза были определены константы скорости реакций триплетных состояний ФДГХ с тимидин 5'-монофосфатом (ТМР), близкие по величине к диффузионным. Анализ продуктов стационарного фотолиза ФДГХ с ТМР позволил установить образование моноаддуктов ФДГХ с ТМР и этот процесс конкурирует с $T-T$ аннигиляцией и интеркомбинационной конверсией в основное состояние. Исключительно важно, что при этом не происходит последовательного образования аддуктов по двум двойным связям – фуранового кольца и азотсодержащего гетероцикла, которые могут вызывать фотогенотоксичность.

Эксперименты на культуральных клетках рака прямой кишки и молочной железы показали отсутствие цитотоксичного эффекта исследуемых соединений в темновой фазе и ярко выраженную цитотоксичность (за исключением производного ФДГХ с нитро группой) в условиях УФ-А облучения.

В Заключение автор кратко суммирует основные результаты выполненной работы.

Научная новизна и практическая значимость диссертационной работы Шахматова В.В. заключается в том, что:

- Исследована фотоника новых производных гидрированных фууро- и тиенилхинолинов в растворах.
- Экспериментально обнаружено их возбужденное триплетное состояние, установлен диапазон его энергии. Показано, что триплетные возбужденные состояния фуридигидро- и

фуротетрагидрохинолинов (ФДГХ, ФТГХ) играют определяющую роль в фотохимических реакциях в различных растворителях, в частности, в реакциях образования аминильных радикалов.

- Триплетные состояния ФДГХ взаимодействуют с тиминовыми основаниями ДНК по механизму [2+2]-циклоприсоединения с образованием моноаддуктов без образования диадуктов.

- Исследованные соединения не обладают темновой цитотоксичностью, ФДГХ проявляют фотоцитотоксичность при облучении светом УФ-А диапазона, что позволяет рассматривать их в качестве перспективных препаратов для ПУВА-терапии.

Достоверность полученных результатов. Достоверность и надежность результатов диссертационного исследования Шахматова В.В. основаны на применении современных физико-химических и аналитических методов исследования таких как методы спектрофотометрии, флуориметрии, стационарного фотолиза, импульсного лампового и лазерного фотолиза, масс-спектрометрии, аналитической и препаративной ВЭЖХ, а также на согласованности результатов, полученных разными методами.

Замечания по работе. У оппонента нет замечаний, затрагивающих выводы работы и положения, составляющие научную новизну выполненного исследования. Вместе с тем хотелось бы знать точку зрения автора по некоторым перечисленным ниже вопросам:

1. Как следует из литературного обзора диссертационной работы дигидрохинолины с нитрогруппой при фотовозбуждении не флуоресцируют. В связи с этим возникает вопрос о мотивации для синтеза соединения **3** (нитропроизводное фуродигидрохинолина), которое в итоге также оказалось фотостабильным.
2. По ходу изложения материала работы автор «потерял» синтезированный тиенодигидрохинолин и не рассматривает для него спектрально-кинетические характеристики без какой-либо аргументации, ставя тем самым вопрос о целесообразности выбора этого функционально измененного представителя дигидрохинолинов для синтеза.
3. В формулировках и особенно выводах работы, при определении ее научной новизны следует избегать таких характеристик как «высокий квантовый выход», «долгоживущее триплетное состояние», используя конкретные полученные в работе величины.

С очевидностью перечисленные выше вопросы ни в коей мере не влияют на общую высокую оценку выполненного исследования.

Заключение

Диссертационная работа Шахматова Владимира Викторовича «Фотохимические и фотофизические свойства производных гидрированных фууро- и тиенилхинолинов и их взаимодействие с тиминовыми основаниями ДНК» актуальна и логически завершена. Объем и научный уровень выполненной соискателем работы позволяют охарактеризовать автора как квалифицированного специалиста в области физической химии. По материалам диссертации опубликовано 10 работ: из них 5 статей в российских журналах из списка ВАК, индексируемых в базах данных Web-of-Science и Scopus, и 5 публикаций в сборниках тезисов докладов научных конференций.

Выводы диссертации соответствуют основным результатам исследований. Содержание автореферата полно и точно отражает содержание диссертации.

Считаю, что диссертационная работа Шахматова Владимира Викторовича, в которой решена важная научная задача установления кинетических закономерностей и механизма радикальных реакций гидрофильных тиолов с активными формами кислорода в водных растворах и влиянию среды на них по своей актуальности, научной новизне, содержанию, степени обоснованности научных положений и выводов, достоверности полученных результатов, научной и практической значимости в полной мере соответствует требованиям пп. 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. №842 с изменениями Постановления Правительства РФ от 21 апреля 2016 г. № 335, в ред. Постановления Правительства РФ от 01 октября 2018 г. № 1168, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук и паспорту заявленной специальности 1.4.4. Физическая химия (п.7, 10), а соискатель рецензируемой работы Шахматов Владимир Викторович заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.4. Физическая химия.

Официальный оппонент
Доктор химических наук (02.0015)
Профессор (02.00.15)
Заведующий кафедрой химической кинетики
Химического факультета МГУ имени М.В.
Ломоносова
23 сентября 2022


Михаил Яковлевич Мельников

Почтовый адрес: 119991, ГСП-1, г. Москва, Ленинские горы, МГУ имени
М. В. Ломоносова, дом 1, строение 3, химический
факультет, кафедра химической кинетики
Телефон: +7(495) 939-18-14

Адрес электронной почты: melnikov46@mail.ru

Место работы:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова» (химический факультет Московского государственного университета имени М. В. Ломоносова); кафедра химической кинетики

Декан химического факультета МГУ имени М.В.Ломоносова, академик



С.Н.Калмыков