

«УТВЕРЖДАЮ»

Первый проректор

Федерального государственного бюджетного
учреждения высшего образования

«МИРЭА – Российский технологический университет»

Прокопов Н.И.

2026 г.



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного образовательного
учреждения высшего

образования «МИРЭА – Российский технологический университет»

на диссертацию Ефимовой Инессы Андреевны **«Порфирилаты фосфора(V)
для биомедицинских применений»**,

представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по
специальностям 1.4.4 – Физическая химия, 1.4.1 – Неорганическая химия

Актуальность работы. Значительный интерес к синтетическим мезо-арилпорфиринам обуславливается простотой их структурной модификации и масштабируемостью синтеза, уникальными фотофизическими характеристиками, фотохимической стабильностью и биологической активностью. Особое место в исследованиях занимает возможное использование мезо-арилпорфиринов для биомедицинских целей, а именно в качестве фотосенсибилизаторов (ФС) для фотодинамической терапии (ФДТ) новообразований. Поиск новых ФС для ФДТ, отвечающих современным требованиям (амфифильность, поглощение в красном диапазоне, преимущественное накопление в опухолях), является актуальным и важным для развития метода ФДТ и его внедрение в лечебную практику.

Несмотря на большое количество работ в области синтеза и последующей модификации мезо-арилзамещенных порфиринов, относительно мало было уделено внимание введению атомов фосфора(V) в аксиальное положение макроцикла, а систематическое изучение связи биологической активности со структурами порфиринов фосфора(V) не проводилось ранее.

Таким образом, выбор темы представленной работы является *актуальным*, а поставленные в работе задачи, заключающиеся в получении новых порфиринов фосфора(V) с различными заместителями, оценка

влияния введенных заместителей на оптические, фотофизические и фотохимические свойства, изучение фотоиндуцированной токсичности и механизмов гибели клеток, а также изучение рН-управляемого переключения свойств полученных соединений *значимыми*.

Научная новизна диссертационной работы Ефимовой И.А. не вызывает сомнений и определяется разработкой и оптимизацией подходов к синтезу комплексов $P(V)$ с порфиринами, содержащими *мезо*-заместители различной электронной природы (электронодонорные или электроноакцепторные группы). Диссертантом показано, что введение электронодонорных заместителей облегчает введение электронодефицитного атома фосфора(V) в полость макроцикла. Предложенная синтетическая стратегия позволила получить ранее не описанные производные порфиринов $P(V)$. При изучении фотофизических свойств полученных соединений было установлено, что для комплексов с донорными *мезо*-заместителями в этаноле характерны bathochromный сдвиг полос поглощения и эмиссии, более высокие квантовые выходы генерации синглетного кислорода. Для ряда порфиринов были проведены комплексные биологические исследования, в ходе которых установлена фототоксичность соединений в наномолярном и пикомолярном диапазоне при облучении светом в красном диапазоне, что является существенным достижением.

Практическая значимость работы определяется возможностью и перспективностью использования комплексов *мезо*-арилпорифринов с фосфором(V) при поиске новых ФС для ФДТ, имеющих поглощение в красной области и обладающих фототоксичностью в наномолярном диапазоне. Полученные в работе данные создают научные основы для разработки, изучения и применения новых комплексов порфиринов с фосфором(V) в медицине в качестве препаратов для диагностики и терапии.

Структура и содержание работы. Диссертация построена классическим образом и состоит из введения, трех глав, заключения, списка сокращений и условных обозначений и списка цитируемой литературы. Работа изложена на 195 страницах машинописного текста и содержит 70 рисунков, 28 схем и 13 таблиц. Список литературы содержит 313 наименований. Автореферат в полной мере отражает содержание диссертации.

Во *введении* представлена актуальность темы исследования и степень ее разработанности, определены задачи, направленные на достижение поставленной цели. Представлена связь темы диссертации с плановыми исследованиями. Сформулированы основные положения, выносимые на

защиту, отмечены степень достоверности и апробация результатов работы, и личный вклад автора.

Литературный обзор дает возможность уяснить значение, актуальность и перспективность выбранного научного направления. Так, обобщены основные данные по стратегиям получения синтетических порфиринов, возможностям их модификации, в том числе биоконъюгации для увеличения биосовместимости, спектрально-люминесцентным и координационным свойствам порфиринов фосфора(V). Большое внимание уделяется применению комплексов в биомедицине (диагностика, биомедицина, магнитно-резонансная томография, позитронно-эмиссионная томография, ФДТ), позволяющее понять современное состояние данных областей медицины. В целом литературный обзор подтверждает актуальность темы диссертации и является теоретическим обоснованием исследований автора. Следует отметить, что в списке литературы в большом объеме представлены цитирования работ последних пяти лет.

В главе «*Обсуждение результатов*» представлены оригинальные исследования автора по химическому синтезу, исследованию физико-химических свойств и проведению биологических испытаний. Подраздел 3.1 посвящен описанию методик синтеза порфиринов фосфора (V) с набором электронодонорных или электроноакцепторных мезо-заместителей и с различными аксиальными заместителями у атома фосфора (V). Анализируются характерные электронные спектры поглощения, масс- и ЯМР-спектры. В подразделе 3.2 описываются оптические и флуоресцентные свойства полученных соединений. Изученные порфириновы фосфора (V), содержащие донорные мезо-заместители демонстрируют батохромный сдвиг полос поглощения и эмиссии и более высокие квантовые выходы флуоресценции. Подраздел 3.3 посвящен исследованию зависимости оптических и флуоресцентных свойств от pH. Для ряда комплексов (1-ОН, 2-ОН, 2-OEt, 1-OPhNH₂ и 7-OPhNH₂) обнаружена зависимость оптических и флуоресцентных свойств от pH среды при спектрофотометрическом спектрофлуориметрическом титровании. Подраздел 3.4 посвящен исследованию эффективности генерации синглетного кислорода и фотостабильность полученных комплексов. Показано, что порфириновы фосфора (V) демонстрируют более высокие квантовые выходы синглетного кислорода по сравнению со свободными основаниями порфиринов. В подразделе 3.5 исследованы электрохимические свойства соединений. Подраздел 3.6 содержит данные о процессе дефосфорилирования полученных порфиринов фосфора (V) до свободных оснований при инкубации с

добавлением 10% эмбриональной бычьей сыворотки. В подразделе 3.7 исследованы биологические свойства полученных соединений – темновая и фотоиндуцированная токсичности, накопление соединений, исследованы возможные механизмы гибели клеток.

Экспериментальная часть выполнена соответствии с современными стандартами, содержит полное описание методик получения порфиринов Р(V), представлены данные электронной и ЯМР-спектроскопии, масс-спектрометрии высокого разрешения. Представлен перечень используемых в работе реактивов, растворителей и прекурсоров, а также приводится подробное описание использованных в работе приборов и методик как спектральных измерений, так и биологических испытаний. Разнообразие применяемых в исследовании методов определяет надежность и достоверность получаемых данных.

В *Заключении* обобщены наиболее значимые результаты и выводы диссертации и представлены рекомендации и перспективы дальнейшей разработки темы.

Результаты диссертационной работы Ефимовой И.А. изложены в 3 статьях в журналах, входящих в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертации на соискание ученой степени кандидата наук, а также в тезисах 8 докладов.

Замечания и вопросы. По работе можно сделать ряд замечаний.

1. Целевые соединения автор диссертации называет «водорастворимыми», но данные по растворимости в воде и спектры, полученные в ней, не приводятся. Также, хотелось бы отметить, что целевые соединения корректнее было бы называть «амфифильными», судя по тому, что для некоторых соединений приводятся электронные спектры поглощения в спиртах и хлорорганических растворителях.
2. Смещение электронных спектров поглощения на 1-2 нм входит в статистическую погрешность прибора, в связи с этим не совсем корректно указывать подобные незначительные сдвиги полос (например, стр.96).
3. Для некоторых соединений, например, **5-OEt** и **6-OEt** выход оказались 16 и 13%, соответственно, с чем это может быть связано?
4. Не для всех целевых соединений получены масс-спектры, следует дополнить описания целевых веществ данными элементного анализа.

5. Не приведена чистота полученных соединений. Измеряли ли её, особенно при проведении фотохимических и биологических испытаний?
6. Не совсем корректно сравнивать результаты фототоксичности соединений **7-OEt** и **8-OEt** с препаратом Фотосенс, так как биологические испытания проведены в различных условиях.
7. Неточности терминологии: в работе встречаются англицизмы «наномолярная токсичность», правильно написать «токсичность в наномолярном диапазоне».

Указанные замечания не являются принципиальными и не противоречат основным выводам и положениям диссертационной работы.

Заключение. Диссертационная работа Ефимовой И.А. является завершённым исследованием, в котором решается проблема поиска новых фотосенсибилизаторов для фотодинамической терапии на основе порфиринов Р(V). Результаты данного диссертационного исследования представляют интерес для научных организаций и учреждений, занимающихся проблемами физической, координационной и супрамолекулярной химии тетрапиррольных макроциклических соединений и могут быть использованы в работе федеральных государственных автономных образовательных учреждений высшего образования: «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», «МИРЭА – Российский технологический университет», «Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева», «Санкт-Петербургский государственный университет», «Казанский (Приволжский) федеральный университет», «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина», «Ивановский государственный химико-технологический университет», «Северо-Кавказский федеральный университет», «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского»; федеральных государственных бюджетных учреждениях науки: Институт общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова РАН, Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова Казанского НЦ РАН, Институт органической химии им. Зелинского РАН и других учебных и научных учреждениях соответствующего профиля.

Работа соответствует паспорту специальности 1.4.4. Физическая химия по направлениям исследований:

п. 1 в части «Экспериментально-теоретическое определение ... параметров строения молекул и молекулярных соединений, а также их спектральных характеристик»,

п. 9 «Связь реакционной способности реагентов с их строением и условиями протекания химической реакции».

Работа соответствует паспорту специальности 1.4.4. Физическая химия по направлениям исследований:

п. 5 в части «Взаимосвязь между составом, строением и свойствами неорганических соединений»,

п.7 в части «Процессы комплексообразования и реакционная способность координационных соединений, Реакции координированных лигандов».

На основании вышеизложенного можно заключить, что диссертационная работа Ефимовой Инессы Андреевны «Порфирилаты фосфора(v) для биомедицинских применений» по своему объёму, уровню исполнения, новизне и практической значимости полученных результатов полностью соответствует требованиям пунктов 9–14 Положения о присуждении ученых степеней (утверждено Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842) в действующей редакции, предъявляемым к диссертационным работам на соискание ученой степени кандидата химических наук, а её автор – Ефимова Инесса Андреевна – заслуживает присуждения ему ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.4. Физическая химия, 1.4.1 – Неорганическая химия

Диссертационная работа Ефимовой Инессы Андреевны «Порфирилаты фосфора(v) для биомедицинских применений» заслушана и обсуждена на заседании кафедры химии и технологии биологически активных соединений, медицинской и органической химии им. Н.А. Преображенского (протокол №1 от 28.08.2026 года).

Жданова Ксения Александровна,

Контактные данные:

Рабочий телефон: +7 (499) 600-80-80

доб. 31834

Электронная

почта:

zhdanova_k@mirea.ru

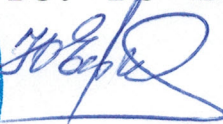
Адрес места работы: 119571, г. Москва,
пр-т Вернадского, д. 86, кабинет С-219



/Жданова К.А./

Подпись Ждановой К. А. заверяю:

Заместитель Первого Проректора ФГБОУ ВО «МИРЭА — Российский технологический университет»



Ефимова Ю. А.
М. П.