



УТВЕРЖДАЮ
Директор ФИЦ ХФ РАН
Надточено В.А.
02 марта 2023 г

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Федеральный исследовательский центр химической физики им. Н.Н. Семенова
Российской академии наук

Диссертация «Влияние биологически активных молекул на фотосенсибилизирующую активность комплексов порфиринов с амфифильными полимерами в генерации синглетного кислорода» выполнена в лаборатории модифицированных полимерных систем (№ 1637) отдела полимеров и композиционных материалов.

В период подготовки диссертации соискатель Садыкова Ольга Витальевна обучалась в аспирантуре Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института химической физики им. Н. Н. Семенова Российской академии наук, а с 2017г. по настоящее время работает в лаборатории модифицированных полимерных систем: до 29 апреля 2019 г. Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института химической физики им. Н. Н. Семенова Российской академии наук, с 30 апреля 2019 г. Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федерального исследовательского центра химической физики им. Н. Н. Семенова Российской академии наук в должности научного сотрудника.

В 2017 г. окончила факультет химической технологии биологически активных соединений (ХТБАС) Московского государственного университета тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова по специальности «химическая технология и биотехнология».

Удостоверение о сдаче кандидатских экзаменов выдано в 2022 г. Федеральным государственным бюджетным учреждением науки Федеральным исследовательским центром химической физики им. Н.Н. Семенова Российской академии наук.

Научный руководитель - доктор химических наук, профессор Соловьева Анна Борисовна, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Федеральный

исследовательский центр химической физики им. Н.Н. Семенова Российской академии наук, лаборатория модифицированных полимерных систем отдела полимеров и композиционных материалов, главный научный сотрудник.

По итогам обсуждения принято следующее заключение:

Целью диссертационной работы является разработка порфиринсодержащих фотосенсибилизирующих композиций для антибактериальной фотодинамической терапии (АФДТ) на основе амфифильных полимеров (АП), альгината натрия (АН) и динитрозильного комплекса железа с глутатионом (ДНКЖ-ГЛ), обладающих высокой активностью в генерации синглетного кислорода, и установление влияния состава и соотношения компонентов системы на активность композиций в фотогенерации $^1\text{O}_2$ в условиях *in vitro* (в модельной реакции фотоокисления триптофана).

Диссертационная работа Садыковой О.В. соответствует специальности 1.4.7 - высокомолекулярные соединения в области «целенаправленная разработка полимерных материалов с новыми функциями и интеллектуальных структур с их применением, обладающих характеристиками, определяющими области их использования в заинтересованных отраслях науки и техники».

Актуальность работы обусловлена возросшим интересом к антибактериальной фотодинамической терапии, АФДТ, что, прежде всего, связано с ростом полирезистентности микроорганизмов к антибактериальным препаратам. В настоящее время порфирины и их гидрированные аналоги – хлорины широко используются в качестве фотосенсибилизаторов (ФС) в фотодинамической терапии благодаря их низкой токсичности и высокой эффективности в фотогенерации активных форм кислорода (АФК), прежде всего, синглетного $^1\text{O}_2$ кислорода. Основное преимущество АФДТ перед антибиотикотерапией заключается во множественном характере окислительной деструкции микробных клеток-мишеней, что затрудняет выработку устойчивости к последующим циклам фотодинамических воздействий.

В настоящее время эффективность АФДТ можно повысить при совместном использовании метода с воздействием некоторых биологически активных молекул – протеолитических ферментов, полисахаридов, антиоксидантов, оксида азота.

В частности, повысить эффективность АФДТ возможно при одновременном использовании в качестве ранозаживляющего средства анионного полисахарида – альгината натрия (АН). Известно, что АН обладает хорошей ранозаживляющей способностью и в этом качестве в настоящее время используется в клинической практике.

К числу биологически активных соединений также можно отнести динитрозильный комплекс железа с глутатионом (ДНКЖ-ГЛ) который способен выступать в биосистемах в качестве доноров монооксида азота (NO), стимулирующего репарационно-регенеративные (восстановительные, ранозаживляющие) процессы в живых организмах.

Таким образом, создаваемые в данной работе композиции на основе комплексов ФС с амфифильными полимерами и анионным полисахаридом – альгинатом натрия, с включением в состав таких лекарственных форм ДНКЖ-ГЛ позволит не только разработать комплексный подход к лечению ран методом ФДТ, но и выработать новую стратегию в терапии поверхностных поражений кожи разного генеза.

Научная новизна работы:

Разработаны полимерные фотосенсибилизирующие системы генерации $^1\text{O}_2$ на основе фотодитазина (ФД), поливинилпирролидона (ПВП), альгината натрия и ДНКЖ, показавшие высокую активность как в процессе фотоокисления триптофана, так и при лечении модельных ран у лабораторных животных методом АФДТ.

Установлена роль каждого из полимерных компонентов фотосенсибилизирующей системы. Впервые показано, что ПВП предотвращает разрушающее воздействие, оказываемое со стороны активных радикалов $\text{NO}\cdot$, образующихся при фоторазложении ДНКЖ, на молекулы ФД. В то же время альгинат натрия, не влияя на активность ФД в фотогенерации $^1\text{O}_2$, оказывает *in vivo* на раневую поверхность животных заживляющее действие в сеансах АФДТ.

Практическая значимость:

Полученные данные могут быть использованы при разработке порфиринсодержащих препаратов для АФДТ локализованных инфекций (длительно незаживающих ран, осложненных ожогов, трофических язв). Такие препараты будут значительно более эффективны, чем обычно используемые фотосенсибилизаторы, благодаря дополнительной ранозаживляющей способности за счет использования природного полисахарида – альгината натрия и динитрозильного комплекса железа с глутатионом.

Личный вклад автора заключается в непосредственном участии в следующих этапах работы: подготовке и выполнении экспериментов, обсуждении результатов, подготовке публикаций.

Работа Садыковой О.В. выполнена на высоком научном уровне с использованием современных приборов и методов. Основные положения и выводы диссертационной работы научно обоснованы, логично изложены и базируются на достоверных экспериментальных данных.

Основные результаты работы были представлены на XVIII, XIX, XXI, XXII, XXIII, XXIV ежегодных научных конференциях отдела полимеров и композиционных материалов ФИЦХФ РАН (Москва 2017, 2018, 2020, 2021, 2022, 2023), 25th, 26th, 27th International Laser Physics Workshop (LPHYS'16, LPHYS'17, LPHYS'18), XI International Conference on Chemistry for Young Scientists "Mendeleev 2019" (Санкт-Петербург, 2019). По результатам диссертации опубликованы 5 статей в рецензируемых журналах, включенных в перечень ВАК, 12 тезисов докладов и 1 патент:

Статьи:

1. Savko M.A., Aksenova N.A., Akishina A.K., Khasanova O.V., Glagolev N.N., Rumyantseva V.D., Zhdanova K.A., Spokoyniy A.L., and Solovieva A.B. Effect of Pluronic F127 on the Photosensitizing activity of Tetraphenylporphyrins in organic and aqueous phases // Russian Journal of Physical Chemistry A, 2017, Vol. 91, pp. 2260–2267, DOI: 10.1134/S0036024417110218.
2. Solov'eva, O. V. Khasanova, N. A. Aksenova, A. V. Chernyak, V. I. Volkov, V. A. Timofeeva, and P. S. Timashev. Effect of Polysaccharides and Polyvinylpyrrolidone on the Photocatalytic Activity of Chlorin e6 in Tryptophan Oxidation // Russian Journal of Physical Chemistry A, 2019, Vol. 93, No. 12, pp. 2507–2514, DOI: 10.1134/S0036024419110293.
3. L. V. Belovolova, M. V. Glushkov, N. A. Aksenova, A. B. Solov'eva, and O. V. Khasanova. UV Luminescence and Light Scattering in Photoditazine Systems with Sodium Alginate, Poly-N-Vinylpyrrolidone, and Tryptophan // Optics and Spectroscopy, 2019, Vol. 126, No. 6, pp. 703–709, DOI: 10.1134/S0030400X19060031.
4. Sadykova O.V., Krivandin A.V., Aksenova N.A., Timofeeva V.A., Shatalova O.V., Kotova S.L., and Solovieva A.B. Specific Features of the Structural Organization of Porphyrin-Containing Binary and Ternary Polymer Systems: X-Ray Diffraction and Atomic Force Microscopy Study // Polymer Science, Series A, 2021, Vol.63, №2, pp. 154-161. DOI: 10.1134/S0965545X21020103.
5. O.V. Sadykova, N.A. Aksenova, N.N. Glagolev, A.F. Vanin, A.B. Shekhter, A.L. Fayzullin, A.S. Dubovik, I.G. Plashchina, A.B. Solovieva, P.S. Timashev. Effect of dinitrosyl iron complex and sodium alginate on the activity of porphyrin photosensitizers solubilized by amphiphilic polymers in the generation of singlet oxygen // Laser Physics, 2023, Vol. 33, №4, pp. 1-10, DOI 10.1088/1555-6611/acb923.

Патент:

1. Патент 2730850 РФ. МПК А61К 31/00, 31/409, А61Р 17/02, С01G 49/00
Композиция гидрогеля для лечения дефектов покровных тканей методом

фотодинамической терапии. Соловьева А.Б., Аксенова Н.А., Глаголев Н.Н., Кардумян В.В., Щедрина М.А., Тимашев П.С., Ванин А.Ф., Микоян В.Д., Хасанова О.В. Патентообладатель Общество с ограниченной ответственностью «Прикладная микрофлюидика». № 2020101194. Заявл. 15.01.2020, опубл. 26.08.2020, Бюл.№24.

Тезисы докладов:

1. Khasanova O.V., Kardumyan V.V., Aksenova N.A., Glagolev N.N., Solovieva A.B. The chitosan influence on the photocatalytic activity of complexes of water-soluble porphyrins and amphiphilic polymers // 25th International Laser Physics Workshop (LPHYS'16). 2016.
2. Хасанова О.В., Кардумян В.В., Аксенова Н.А., Глаголев Н.Н., Соловьева А.Б. Влияние хитозана на фотокаталитическую активность комплексов водорастворимых порфиринов с амфифильными полимерами // Фундаментальные химические исследования XXI-го века. 2016.
3. Хасанова О.В., Кардумян В.В., Аксенова Н.А., Глаголев Н.Н., Соловьева А.Б. Влияние хитозана на фотокаталитическую активность комплексов водорастворимых порфиринов с амфифильными полимерами // Сборник трудов XVII Ежегодной научной конференции отдела полимеров и композиционных материалов. ПОЛИМЕРЫ 2016.
4. Khasanova O.V., Kardumyan V.V., Aksenova N.A., Timofeeva V.A., Glagolev N.N., Solovieva A.B. Complexes of chlorines with amphiphilic polymers and polysaccharides for antibacterial photodynamic therapy // 26th International Laser Physics Workshop (LPHYS'17). 2017.
5. Хасанова О.В., Кардумян В.В., Аксенова Н.А., Глаголев Н.Н., Соловьева А.Б. Комплексные системы на основе порфириновых фотосенсибилизаторов с амфифильными полимерами и полисахаридами для антибактериальной фотодинамической терапии // Сборник трудов XVIII Ежегодной научной конференции отдела полимеров и композиционных материалов. ПОЛИМЕРЫ 2017.
6. Хасанова О.В., Аксенова Н.А., Глаголев Н.Н., Соловьева А.Б. Фотокаталитическая активность порфиринсодержащих комплексов амфифильных полимеров с полисахаридами как агентов для антибактериальной фотодинамической терапии // Сборник трудов XIX Ежегодной научной конференции отдела полимеров и композиционных материалов. ПОЛИМЕРЫ 2018.
7. Khasanova O.V., Aksenova N.A., Timofeeva V.A., Glagolev N.N., Solovieva A.B. Photocatalytic activity of chlorine complexes with polyvinylpyrrolidone and

- polysaccharides as agents for antibacterial photodynamic therapy // 27th Annual International Laser Physics Workshop. 2018, University of Nottingham, Nottingham, UK.
8. Hasanova O.V., Aksenova N.A., Vanin A.F., Glagolev N.N., Shehter A.B., Rudenko T.G., Solovieva A.B. INTERACTION OF REACTIVE OXYGEN DERIVATIVES WITH NITRIC OXIDE IN THE MODEL REACTION OF TRYPTOPHAN PHOTOOXIDATION // XI International Conference on Chemistry for Young Scientists. Mendeleev 2019.
 9. Хасанова О.В., Зархина Т.С., Аксенова Н.А., Соловьева А.Б. Особенности взаимодействия хлорина еб с поливинилпирролидоном и альгинатом натрия при формировании активных фотокаталитических систем (по данным ТГА) // Сборник трудов XXI Ежегодной научной конференции отдела полимеров и композиционных материалов. ПОЛИМЕРЫ 2020.
 10. Садыкова О.В., Аксенова Н.А., Тимофеева В.А., Кривандин А.В., Шаталова О.В., Котова С.Л., Соловьева А.Б. Характер влияния альгината натрия и поливинилпирролидона на фотокаталитическую активность хлорина еб в реакции окисления триптофана // Сборник трудов XXII Ежегодной научной конференции отдела полимеров и композиционных материалов. ПОЛИМЕРЫ 2021.
 11. Садыкова О.В., Аксенова Н.А., Тимофеева В.А., Кривандин А.В., Шаталова О.В., Зархина Т.С., Соловьева А.Б. Фотосенсибилизирующие системы на основе хлорина еб с амфифильными полимерами и их активность в генерации синглетного кислорода // Сборник трудов XXIII Ежегодной научной конференции отдела полимеров и композиционных материалов. ПОЛИМЕРЫ 2022.
 12. Садыкова О.В., Аксенова Н.А., Глаголев Н.Н., Ванин А.Ф., Соловьева А.Б. Фотосенсибилизирующие активность порфириносодержащих полимерных композиций в процессах генерации синглетного кислорода // Сборник трудов XXIV Ежегодной научной конференции отдела полимеров и композиционных материалов. ПОЛИМЕРЫ 2023.

Диссертация «Влияние биологически активных молекул на фотосенсибилизирующую активность комплексов порфиринов с амфифильными полимерами в генерации синглетного кислорода» Садыковой Ольги Витальевны рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.7 - высокомолекулярные соединения.

Заключение было принято на заседании ученого совета Отдела полимеров и композиционных материалов Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федерального исследовательского центра химической физики им. Н.Н. Семенова Российской академии наук. На заседании присутствовало 15 членов ученого совета из 20. Решение принято единогласно, протокол №3 от 28.02.2023.

Секретарь секции №7 ученого совета ФИЦ ХФ

к.х.н., доцент



Кузнецова О.П.

Подпись Кузнецовой О.П. удостоверено
Ученый секретарь ФИЦ ХФ РАН Ларичев М.Н.

