



Утверждаю

И.о. директора ФИЦ ХФ РАН

Чертович А.В.

«30» августа 2023 г

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

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

Диссертация «Активность бенгальского розового и метиленового синего в присутствии амфифильных полимеров и полисахаридов в фотогенерации синглетного $^1\text{O}_2$ кислорода» выполнена в лаборатории модифицированных полимерных систем (№ 1637) отдела полимеров и композиционных материалов.

В период подготовки диссертации соискатель Курьянова Анастасия Сергеевна обучалась в аспирантуре Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федерального исследовательского центра химической физики им. Н. Н. Семенова Российской академии наук (2018 – 2022 гг.). С 2017 по 2022 год соискатель работал в лаборатории модифицированных полимерных систем Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федерального исследовательского центра химической физики им. Н. Н. Семенова Российской академии наук в должности инженера – исследователя, с 2022 года по настоящее время – в должности младшего научного сотрудника.

В 2016 г. окончила факультет химии и технологии элементоорганических соединений им. К. А. Андрианова (ХТЭОС) Московского государственного университета тонких химических технологий им. М. В. Ломоносова по специальности «Химическая технология».

Удостоверение о сдаче кандидатских экзаменов выдано в 2023 г. Федеральным государственным бюджетным учреждением науки Федеральным исследовательским центром химической физики им. Н. Н. Семенова Российской академии наук.

Научный руководитель – Соловьева Анна Борисовна, доктор химических наук, профессор, 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 создание эффективных фотосенсибилизирующих систем для антибактериальной фотодинамической терапии (АФДТ) на основе антраценовых красителей (АК), амфифильных полимеров (АП) и полисахаридов (ПС) и исследование механизма влияния полимеров на активность красителей в модельной реакции фотоокисления органического субстрата (триптофан) и в условиях *in vivo* при лечении полнослойной плоскостной раны у лабораторных животных.

Диссертационная работа Курьяновой А. С. 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 практическим интересом в применении альтернативных методов лечения локальных воспалительных процессов (длительно незаживающие раны, язвы), которые не поддаются лечению антибиотикотерапией по причине прогрессирующего роста резистентности патогенных микроорганизмов к противомикробным препаратам. Эффективным методом лечения таких воспалительных процессов, интенсивно развивающимся в последние годы, является АФДТ. В последнее время в качестве фотосенсибилизаторов (ФС) при АФДТ исследуются антраценовые красители – бенгальский розовый, метиленовый синий, толуидиновый синий и др., более доступные по сравнению с порфириновыми ФС и обладающие, помимо фотосенсибилизирующих (высокая эффективность в фотогенерации активных форм кислорода (АФК), прежде всего синглетного 1O_2 кислорода), собственными антибактериальными свойствами. Важным преимуществом АФДТ, в отличие от антибактериальной терапии, является отсутствие резистентности микроорганизмов (в том числе с множественной лекарственной устойчивостью) к воздействию АФК. Следует отметить, что АК, как и практически все порфириновые ФС, склонны к агрегации в водных растворах уже при низких концентрациях, что понижает их активность в процессах фотогенерации 1O_2 . Совместное использование ФС с амфифильными полимерами приводит к ускорению процесса заживления модельных ран у лабораторных животных при их лечении методом АФДТ, что связано с разагрегацией ФС в присутствии АП.

Кроме того, для повышения эффективности лечения длительно незаживающих гнойных ран в медицинской практике совместно с АФДТ часто используют биологически активные соединения, обладающие ранозаживляющим и противовоспалительным действием – ферменты, антиоксиданты, полисахариды (прежде всего, хитозан и альгинат натрия – ХТЗ, АН, соответственно)

Таким образом, создаваемые в данной работе системы на основе АК с амфифильными полимерами и полисахаридами – альгинатом натрия и хитозаном, позволят разработать комплексный подход к лечению гнойно-воспалительных заболеваний мягких тканей методом АФДТ.

Научная новизна работы:

Впервые разработаны фотосенсибилизирующие системы на основе АК-АП, обладающие высокой фотосенсибилизирующей активностью в генерации синглетного 1O_2 кислорода. Данные системы оказались более эффективны по сравнению с соответствующими исходными красителями при лечении методом АФДТ полнослойной плоскостной раны у лабораторных животных.

Установлены закономерности влияния полисахаридов и амфифильных полимеров на фотосенсибилизирующую активность АК в процессе фотогенерации синглетного 1O_2 кислорода (в реакции фотоокисления триптофана), а также на спектральные характеристики красителей.

Показано, что электростатические взаимодействия в системе АК-ПС уменьшают фотосенсибилизирующую активность красителей в генерации 1O_2 . Установлено, что введение АП в системы, содержащие краситель и полисахарид, приводит практически к полному восстановлению исходной активности красителей, что связано с блокировкой амфифильными полимерами взаимодействия АК-ПС.

Практическая значимость:

Полученные данные могут быть использованы при разработке препаратов на основе «антраценовый краситель-полимер» для лечения локальных инфекционных заболеваний (труднозаживающие хронические раны, трофические язвы, ожоги) методом антибактериальной фотодинамической терапии. Ввиду присутствия полисахаридных соединений – АН и ХТЗ, проявляющих бактерицидные и ранозаживляющие свойства, такие системы более эффективны в отношении микроорганизмов, чем обычно используемые фотосенсибилизирующие препараты.

Автор принимал личное участие во всех этапах работы: подготовке и выполнении экспериментов, обсуждении результатов, подготовке публикаций.

Работа Курьяновой А. С. 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 60-ой Всероссийской научной конференции МФТИ (Москва, 2017), XIX, XXII, XXIII, XXIV ежегодных научных конференциях отдела полимеров и композиционных материалов ФИЦ ХФ РАН (Москва 2018, 2021, 2022, 2023), на 26th, 27th International Laser Physics Workshop (LPHYS'17 Казань, LPHYS'18 Ноттингем), на 4-ой российской конференции по медицинской химии с международным участием «Медхим-Россия» (Екатеринбург, 2019), XI International Conference on Chemistry for Young Scientists "Mendeleev 2019" (Санкт-Петербург, 2019), XXXI Международной конференции «Лазеры в науке, технике, медицине» (Москва, 2020) и XIII школе молодых ученых стран СНГ по химии порфиринов и родственных соединений (Иванова, 2022).

По результатам диссертации опубликованы 7 статей в рецензируемых журналах, включенных в перечень ВАК и 11 тезисов докладов:

Статьи:

1. Kuryanova A. S., Solov'eva A. B., Glagolev N. N., Aksenova N. A., Timashev P. S. Effect of the Wavelength and Intensity of Excitation Light on the Efficiency of Photogeneration of Singlet Oxygen by Photodithazine in the Presence of Pluronic F127 in Model Processes of Photo-Oxidation// Russian Journal of Physical Chemistry A – 2021. – V. 95. – № 6. – P. 1222 – 1229. DOI: 10.1134/S003602442106017;
2. Solov'eva A. B., Glagolev N. N., Aksenova N. A., Kuryanova A. S., Vanin A. F., Timofeeva V.A., Timashev P. S. Dinitrosyl Iron Complexes in the Sensitized Oxidation of Organic Substrates // Russian Journal of Physical Chemistry A – 2019. – V. 93. – № 9. – P. 1834 – 1841. DOI: 10.1134/S0036024419090267;
3. Solov'eva A. B., Kuryanova A. S., Savko M.A., Aksenova N. A., Afanas'evskaya E. V., Zolottsev V. A., Taratynova M. O., Ponomarev G. V., Timashev P. S. Photosensitizing Activity of Steroid Derivatives of Pyropheophorbide in the Oxidation of Tryptophan in the Aqueous Phase // Russian Journal of Physical Chemistry A – 2018. – V. 92. – № 9. – P. 1830 – 1836. DOI: 10.1134/S0036024418090261;
4. Kuryanova A. S., Aksenova N. A., Savko, M. A., Glagolev N. N., Dubovik A. S., Plashchina I. G., Timashev P. S. and Solov'eva A. B. Effect of Amphiphilic Polymers on the Activity of Rose Bengal during the Photooxidation of Tryptophan in an Aqueous

Medium // Russian Journal of Physical Chemistry A – 2022. – V. 91. – № 5. – P. 1106 – 1111. <https://doi.org/10.1134/S0036024422050168>;

5. Kuryanova A.S., Savko M.A., Kaplin V.S., Aksenova N.A., Timofeeva V.A., Chernyak A.V., Glagolev N.N., Timashev P.S. and Solovieva A.B. Effect of Chitosan and Amphiphilic Polymers on the Photosensitizing and Spectral Properties of Rose Bengal // *Molecules* – 2022. – V. 20. – № 27. – 6796. <https://doi.org/10.3390/molecules27206796>;
6. Koifman O.I., Ageeva T.A., Kuzmina N.S., Otvagin V.F., Nyuchev A.V., Fedorov A.Yu, Belykh D.V., Lebedeva N.Sh, Yurina E.S., Syrbu S.A., Koifman M.O., Gubarev Y.A., Bunin D.A., Gorbunova Yu G., Martynov A.G., Tsivadze A.Yu, Dudkin S.V., Lyubimtsev A.V., Maiorova L.A., Kishalova M.V., Petrova M.V., Sheinin V.B., Tyurin V.S., Zamilatskov I.A., Zenkevich E.I., Morshnev P.K., Berezin D.B., Drondel E.A., Kustov A.V., Pogorilyy V.A., Noev A.N., Eshtukova-Shcheglova E.A., Plotnikova E.A., Plyutinskaya A.D., Morozova N.B., Pankratov A.A., Grin M.A., Abramova O.B., Kozlovtsseva E.A., Drozhzhina V.V., Filonenko E.V., Kaprin A.D., Ryabova A.V., Pominova D.V., Romanishkin I.D., Makarov V.I., Loschenov V.B., Zhdanova K.A., Ivantsova A.V., Bortnevskaia Yu S., Bragina N.A., Solovieva A.B., Kuryanova A.S., Timashev P.S. Synthesis Strategy of Tetrapyrrolic Photosensitizers for Their Practical Application in Photodynamic Therapy // *Macroheterocycles* – 2022. – V. 15. – № 4. – P. 207 – 302. DOI: 10.6060/mhc224870k;
7. Kuryanova A. S., Kardumyan V. V., Kaplin V. S., Aksenova N. A., Chernyak A. V., Timofeeva V. A., Glagolev N. N., Timashev P. S. and Solovieva A. B. Effect of amphiphilic polymers and sodium alginate on the activity of methylene blue in photogeneration of singlet oxygen 1O_2 // *Laser Physics* – 2023. – V. 33. – № 9. – 095601. DOI 10.1088/1555-6611/ace70e.

Тезисы докладов:

1. Курьянова А.С., Савко М.А., Золотцев В.А., Пономарев Г.В., Аксенова Н.А., Соловьева А.Б. Фотокаталитическая активность солюбилизованных плуроником F-127 стероидосодержащих конъюгатов пиррофеофорбида а // 60-я Всероссийская научная конференция МФТИ. Москва. 2017. С. 85;
2. Kuryanova A.S., Savko M.A., Zolottsev V.A., Aksenova N.A., Solovieva A.B. The Influence of Pluronic F-127 on photocatalytic activity of chlorine photosensitizers with steroid substituents in organic and aqueous phases // 26th Annual International laser physics. Kazan. 2017;

3. Курьянова А.С., Савко М.А., Золотцев В.А., Пономарев Г.В., Аксенова Н.А., Соловьева А.Б. Фотокаталитическая активность солубилизированных плуронином F-127 стероидосодержащих конъюгатов пиропфеофорбида а // XIX Ежегодная научная конференция отдела полимеров и композиционных материалов ФИЦ ХФ РАН. Москва. 2018. С. 108 – 109;
4. Kuryanova A.S., Savko M.A., Zolottsev V.A., Ponomarev G.V., Aksenova N.A., Solovieva A.B. Photocatalytic activity solubilizing pluronic F-127 is a steroid derived pyropheophorbide a // 28th Annual International laser physics, Nottingham, United Kingdom, 2018;
5. Курьянова А.С., Савко М.А., Аксенова Н.А., Соловьева А.Б., Плавский В.Ю. Активность комплексов красителей фенохиноновой и ксантеновой природы с амфифильными полимерами в фотогенерации синглетного 1O_2 кислорода // XXXI Международная конференция ЛАЗЕРЫ В НАУКЕ, ТЕХНИКЕ, МЕДИЦИНЕ, Москва. 2020. 31. С. 164 – 167;
6. Kuryanova A.S., Zolottsev V.A., Ponomarev G.V., Aksenova N.A., Solovieva A.B. // Influence of amphiphilic polymer – pluronic of-127 on the activity of solubilized conjugates of pyropheophorbide a, 4th Russian Conference on Medicinal Chemistry with international participants. MedChem Russia 2019. Ekaterinburg. P. 221;
7. Kuryanova A.S., Zolottsev V.A., Ponomarev G.V., Savko M.A., Aksenova N.A., Solovieva A.B. Photocatalytic activity solubilizing pluronic F-127 steroid bioconjugation of pyropheophorbide a // Mendeleev 2019. the XI International Conference on Chemistry for Young Scientists. Saint Petersburg. 2019. P. 288;
8. Курьянова А.С., Савко М.А., Аксенова Н.А., Глаголев Н.Н., Дубовик А.С., Пластина И.Г., Соловьева А.Б. Влияние амфифильных полимеров на фотокаталитическую активность бенгальского розового в генерации синглетного 1O_2 кислорода // XXII Ежегодная научная конференция отдела полимеров и композиционных материалов ФИЦ ХФ РАН. Москва. 2021. С. 92 – 95;
9. Курьянова А.С., Савко М.А., Аксенова Н.А., Глаголев Н.Н., Соловьева А.Б. Фотосенсибилизирующая активность бенгальского розового в присутствии амфифильных полимеров в водной фазе // XIII школа молодых ученых стран СНГ по химии порфиринов и родственных соединений. Иваново. 2022. С. 44;
10. Курьянова А.С., Савко М.А., Аксенова Н.А., Глаголев Н.Н., Соловьева А.Б. Влияние амфифильных полимеров на фотокаталитическую активность бенгальского розового в реакции фотоокисления триптофана в водной среде //

XXIII Ежегодная научная конференция отдела полимеров и композиционных материалов ФИЦ ХФ РАН. Москва. 2022. С. 82 – 85;

11. Курьянова А.С., Савко М.А., Аксенова Н.А., Кардунян В.В., Соловьева А.Б. Фотосенсибилизирующие и спектральные свойства бенгальского розового в присутствии хитозана и амфифильных полимеров // XXIV Ежегодная научная конференция отдела полимеров и композиционных материалов ФИЦ ХФ РАН. Москва. 2023. С. 96 – 100.

Диссертация «Активность бенгальского розового и метиленового синего в присутствии амфифильных полимеров и полисахаридов в фотогенерации синглетного $^1\text{O}_2$ кислорода» Курьяновой Анастасии Сергеевны 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 №9 от 28.08.2023.

Секретарь секции №7 ученого совета ФИЦ ХФ РАН

к.х.н., доцент

Кузнецова О. П.