

Памяти профессора А.Ф. Миронова. К 90-летию со дня рождения

В. Д. Румянцева

*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "МИРЭА - Российский технологический университет", 119454 Москва, Российская Федерация
E-mail: vdram@mail.ru*

В 2025 году исполнилось девяносто лет со дня рождения Заслуженного деятеля науки Российской Федерации, профессора А.Ф. Миронова. Статья задумывалась как дань памяти этому замечательному ученому и человеку. Автор приводит исчерпывающую научную биографию А.Ф. Миронова, посвятившего 60 лет исследованиям в области химии порфиринов, чье научное наследие обширно и многогранно.

Ключевые слова: А.Ф. Миронов, фотодинамическая терапия, порфирины, металлокомплексы, хлорины, гемин.

In Memory of Prof. Andrey F. Mironov. Dedicated to the 90th Anniversary of His Birth

Valentina D. Rumyantseva

*Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "MIREA - Russian Technological University", 119454 Moscow, Russian Federation
E-mail: vdram@mail.ru*

Year 2025 marked the ninetieth anniversary of the birth of the Meritorious Scientist of Russian Federation, Prof. A. F. Mironov. This article was conceived as a tribute to this outstanding scientist and man. It provides a comprehensive scientific portrait of the scientist who devoted 60 years of his life to the porphyrin chemistry and whose scientific heritage is extensive and multifaceted.

Keywords: A.F. Mironov, photodynamic therapy, porphyrins, metallocomplexes, chlorins, hemin.

Андрей Федорович Миронов в 1959 г. окончил Пражскую высшую химическую школу по факультету органической химии, а затем в течение года стажировался у академика Ф. Шорма в институте химии природных соединений Чехословакии.^[1] В 1960 г. он возвратился в СССР и был принят на должность ассистента кафедры ХТТОС МИТХТ.

В июне 1965 г. Андрей Федорович защитил кандидатскую диссертацию, которая была посвящена синтезу 2,4-диацетилдейтеропорфирина IX через билены-*b*. Очень важным результатом в этом исследовании был разработанный впервые синтез симметричного 4,4'-диметил-3,3'-ди(2-метоксикарбонилэтил)дипиррометана,

который в дальнейшем позволил синтезировать целый ряд природных порфиринов. Эти результаты далее были опубликованы в журнале *Tetrahedron Letters*.^[2]

Моя встреча с А.Ф. Мироновым состоялась в 1965 г. на 5 курсе, ему достались сразу 6 студенток, которым предстояло выполнять дипломные работы. Наличие качественного европейского образования позволило ему справиться с этой задачей. Андрей Федорович овладел в Праге последними достижениями в области органической химии, обладал новыми лабораторными методиками и научил нас работать в библиотеках с целью поиска периодической литературы в области химии порфиринов и пептидов.

В августе 1968 г. танки стран-членов Варшавского договора вошли в Прагу. Андрей Федорович имел военно-учетную специальность как переводчик с чешского языка. До конца 1968 г. он был в рядах армии СССР и вновь приступил к педагогической работе на кафедре только в 1969 г.

Дальнейшие исследования Миронова А.Ф. с сотрудниками и аспирантами были связаны также с синтезом ацетилазамещенных порфиринов через билены-*b* и биладиены-*a, c*. При ацетилировании медных комплексов изомеров дейтеропорфирина была показана возможность введения ацетильной группы как в положения 2 и 4 порфиринового ядра, так и ранее не обнаруженного замещения в *мезо*-положениях макроцикла.^[3]

При замыкании полипиррольных линейных соединений с помощью солей меди в порфирины были выделены следующие соединения: 2,3-диацетилдейтеропорфирин III,^[4] 2-этил-4-ацетилдейтеропорфирин IX, 2-ацетил-4-этилдейтеропорфирин IX, а также порфирины, содержащие в *мезо*-положениях макроцикла замещенные пирролы α -*мезо*-(2,4-диметил-3-ацетилпирролил-5)мезопорфирин III и β -*мезо*-(2,4-диметил-3-ацетилпирролил-5)копропорфирин II.^[5,6]

При синтезе изомерных ацетилазамещенных дипиррометанов было обнаружено неизвестное ранее превращение 3-ацетилазамещенных производных в пирроло-[3,2-*f*]индолизины.^[7] Действие на них УФ-света вызывает голубую флуоресценцию. Синтезировано большое число этих водорастворимых соединений, проведенные биологические испытания новых веществ показали, что они обладали значительным антиаритмическим действием, но, к сожалению, были нейротоксичны.

Ацетильная группа, присутствующая в ряду пирролов и порфиринов, оказалась крепким орешком. Если ранее формилирование проводили по реакции Гатермана-Коха (HCN/HCl), то переход к реакции Вильсмейера-Хаака (DMFA/POCl₃) принес сюрпризы. Например, формилирование 2,4-диметил-3-ацетилпиррола проходило с выходом 40%, а остальные 60% уходили в воду. Углубленное изучение этой реакции на примере 3-метил-4-ацетилпиррола показало, что наряду с искомым формилпроизводным образуется ещё формилзамещенный пиррол с остатком ацетилена. Используя этот ненасыщенный пиррол в синтезе порфиринов через биладиены-*a, c*, удалось получить соединения, содержащие цикlopentanовое кольцо, ацетиленовый заместитель и дибромвинильный остаток.^[8]

В 70-е годы несколько аспирантов Миронова А.Ф. работали в области синтеза сложного природного порфирина *a*, железный комплекс которого входит в состав цитохромоксидазы. Химический синтез проводили с использованием нового оригинального метода получения несимметричных природных порфиринов путем ступенчатого наращивания полипиррольной цепи через трипирены и биладиены-*a, c*.^[9] В это время защитили кандидатские диссертации Флейдерман Л.И., Румянцев В.Д., Жестков В.П., Кожич Д.Т., Исаева Г.М., Кулиш М.А., Байрамов В.М., Козырев А.Н., Абраменко Т.В., Нижник А.Н. Результаты этих работ вошли в докторскую диссертацию Андрея Федоровича, защищенную в 1980 г.

Помимо химии порфиринов Миронов А.Ф. внес свой вклад в область хромопротеидов, участвуя в син-

тезе фрагмента цитохрома *c* – гемпептида 14-22. Этим направлением занималась аспирантка Васильева Г.А.^[10]

Наряду с химическим синтезом на кафедре была разработана методика выделения цитохрома *c* из сердечной мышцы крупного рогатого скота. Цитохром *c* обладает антигипоксической активностью и предполагается, что этот клинический эффект обусловлен действием гем-пептидов, являющихся продуктами его метаболизма. В этой связи были приготовлены триптическим гидролизом и действием бромциана на цитохром *c* пептидные фрагменты 14-22 и 1-65. Изучены физико-химические свойства этих соединений и проведены биологические испытания гемпептидов и сравнение их с геминном, гемом *c* и цитохромом *c*. Обнаружена высокая антигипоксическая активность у гем-нонапептида.^[11]

Гемпептиды обладают высокой пероксидазной активностью и ингибируют перекисное окисление липидов. На примере модельных мембран, сформированных из цитохрома *c*, тионфосфатидилхолина и кардиолипина было установлено, что происходит ковалентная сшивка (олигомеризация) цитохрома *c* с продуктами перекисного окисления липидов.^[12]

Цитохром *c*, включенный в фосфолипидные липосомы на основе кардиолипина и лецитина и 5-15% α -токоферола, обладает высокой антиаритмической активностью. Он также используется в составе глазных капель «Катахром» для улучшения метаболизма хрусталика. Проф. Миронов А.Ф. и проф. Швеи В.И. внедрились производство цитохрома *c* и кардиолипина из сердца быка на Харьковском предприятии по производству бактериальных препаратов. В то же время совместно с доц. Кулишом М.А.^[13] и аспиранткой Котловой Н.Г. проводилось выделение цитохромоксидазы и изучение её пространственной организации. Аспирантка Журавлёва Д.В. изучала цитохром *Candida Valida* и его гемсодержащие фрагменты.

В середине 80-х годов кафедра ХТТОС МИТХТ начала сотрудничество с ИНБИ им. А.Н. Баха Академии наук СССР по микробиологическому синтезу природных порфиринов на основе клеток *Propionibacterium shermanii* и далее *Arthrobacter globiformis*. Были найдены оптимальные условия проведения биосинтеза, выделения на ионообменных смолах копропорфирина III и уропорфирина III, установление их изомерного состава и состава побочных порфиринов.

На основе этих двух соединений получены водорастворимые Pd- и Pt-комплексы, интенсивно фосфоресцирующие при комнатной температуре, ставшие основой для иммунолюминесцентного анализа с временным разрешением.^[14] В ГосНИИ БП они до настоящего времени используются для скрининга таких болезней как врожденный гипотиреоз, гиперплазия надпочечников, болезнь Лайма, муковисцидоз и фенилкетонурия. Чувствительность метода составляет 10⁻¹² моль (технология «Фосфан»). В качестве потенциальных фосфоресцентных меток для белков синтезированы палладиевые комплексы мезопорфирина IX с лизиним и его изотиопианатное производное (асп. Пономарева О.Н.). Pt-комплексы копропорфирина III используются в качестве сенсоров на кислород.^[15] Zn, Pd и Pt-комплексы копропорфирина III изучали в МНИОИ

им. П.А. Герцена для проверки противоопухолевой активности (к.б.н. Печерских Е.В.).

С целью поиска люминофоров для диагностики злокачественных новообразований в ряду платиновых комплексов синтезированы тетрафенилзамещенные порфирины с *трет*-бутильными и метоксикарбонильными группами в *мезо*-арильных радикалах. При конденсации дипиррометанов с замещенными бензальдегидами происходит перегруппировка с образованием смеси изомерных порфиринов, которые были разделены колоночной хроматографией, охарактеризованы и на их основе приготовлены платиновые комплексы.

В процессе работы с порфиринами было синтезировано значительное количество комплексов с другими металлами, изучено их поведение в различных условиях, а также возможность практического применения. Совместно с ИХФ РАН была исследована фоточувствительность металлокомплексов в зависимости от природы центрального металла и структуры порфиринового кольца. Оказалось, что варьирование периферийных заместителей в ядре макроцикла, модификация самого кольца и подбор нужного металла, позволяет изменять фотоактивность электрода, используемого при создании элементов преобразователей солнечной энергии. Ряд фотоактивности металлокомплексов этиопорфирина II: $\text{Ni} < \text{Co} < \text{Mn}^{3+}(\text{OH}) < \text{Pd} < \text{Cu} < \text{VO} < \text{Al}(\text{OH}) < \text{Sn}^{4+}(\text{Cl}_2) < \text{Zn}$.^[16]

Совместно с кафедрой аналитической химии МИТХТ металлокомплексы порфиринов были апробированы в качестве газочувствительных сенсоров на аммиак, гидриды азота (диэтиламин, гидразин) и серосодержащие соединения в атмосфере. В качестве объектов исследования были взяты производные октабромтетрафенилпорфирина, полихлорзамещенных дейтеропорфирина IX, копропорфирина III и этипорфирина II для создания датчиков мониторинга окружающей среды.

При обработке Pd-комплекса мезопорфирина IX тионилхлоридом обнаружено необычное протекание реакции хлорирования для этого соединения, а также для ряда других природных и синтетических порфиринов. В зависимости от природы центрального металла наблюдали введение от 4 до 8 атомов хлора как в *мезо*-положения макроцикла, так и хлорирование периферийных метильных групп. В ходе реакции наблюдалось выделение кристаллов атомарной серы. Активность металлов убывает в ряду: $\text{Cu} > \text{Ni} > \text{Pd}$.

$\text{Sn}^{4+}(\text{Cl}_2)$ -этиопорфирин II не хлорируется совсем, а комплексы Pt^{2+} не хлорируются, вероятно, из-за окисления центрального металла до Pt^{4+} с двумя аксиальными лигандами. Наличие четырех и более атомов хлора приводит к значительному смещению основных полос поглощения в электронных спектрах поглощения, что свидетельствует об искажении плоскости макроцикла и значительном нарушении кольцевого тока.^[17]

Исследована реакция формилирования по Вильсмейеру металлокомплексов изомерных *мета*-и *пара*-метоксизамещенных тетрафенилпорфиринов. Показано, что формилпроизводные *мета*-изомеров образуют продукты циклизации не только в растворах, но и в твердом состоянии. Способность к подобным превращениям уменьшается в ряду $\text{Co} > \text{Cu} > \text{Ni} > \text{Pd} > \text{Pt}$. Эти результаты свидетельствуют о значительном влиянии природы центрального иона металла и положения

электронодонорного заместителя в фенильном кольце на способность металлокомплексов формилпорфиринов к внутримолекулярной циклизации.^[18]

Большой вклад Миронов А.Ф. с сотрудниками (Нижник А.Н., Нокель А.Ю., Румянцева В.Д., Рузиев Р.Д.) внес в развитие метода фотодинамической терапии в нашей стране. Ими был разработан первый отечественный фотосенсибилизатор первого поколения — Фотогем. Препарат был разрешен Минздравом к клиническому применению, установлен его состав, написаны фармакопейные статьи на субстанцию и на лекарственную форму.

В то же время была начата совместная работа с Фрязинским филиалом института радиотехники и электроники РАН по поиску металлокомплексов порфиринов с лантанидными элементами для ранней диагностики и лечения различных новообразований. Синтезирована и исследована большая линейка соединений, люминесцирующих в ближней области спектра 800–1100 нм (более 25 веществ), включающая ранее известные образцы и вновь приготовленные. Например, получены несимметричные *мезо*-арилзамещенные порфирины, содержащие три 4-метоксикарбонилфенильные группы, а в качестве 4-ого заместителя — либо 4-гидроксифенильный и 4-гидрокси-3-метоксифенильный радикалы, либо изомерные 3- и 4-пиридилные заместители.^[19] Для них приготовлены иттербиевые комплексы и изучены люминесцентно-спектральные свойства. Показано значительное уменьшение времени жизни для водорастворимых веществ по сравнению с соответствующими комплексами эфиров, что вызвано наличием межмолекулярных связей и тушением люминесценции водой. Нечаев А.В. получил ряд иттербиевых комплексов 5,10,15,20-тетрапиразолилпорфиринов, имеющих время жизни люминесценции 20 мкс.^[20] Высокое значение этого параметра может привести к существенному снижению дозы вводимого препарата при возможном сохранении значений коэффициента контраста (отношение содержания порфирина в опухоли к содержанию его в соседней здоровой ткани).

Для ряда иттербиевых комплексов проведены токсикологические и фармакокинетические исследования в организме мышей-опухоленосителей. Эти металлокомплексы обладают характерной для редкоземельных ионов узкой и достаточно яркой линией люминесценции, которая для Yb находится в ИК-диапазоне 975–985 нм, где собственная люминесценция биотканей практически отсутствует.

Из всего банка изученных комплексов был отобран для дальнейшей работы Yb(асас)-комплекс 2,4-ди(α-метоксиэтил)дейтеропорфирина IX, получаемый из гема крови крупного рогатого скота. Это соединение может служить перспективным маркером в диагностике новообразований, имеющее время жизни люминесценции 11 мкс, обладающее высоким значением люминесцентного контраста и селективности накопления в опухоли, а также мало токсичное. Результаты работ отражены в обзорах (2013 и 2017 гг.).^[21,22]

На основании Yb-комплекса была создана фармацевтическая композиция «Флюроскан» для люминесцентной диагностики патологических изменений кожи и слизистых оболочек, не выявляемых визуально и

контроля за эффективностью лечения заболеваний кожи и слизистых таких как розацеа, невусы, кератомы, угревая сыпь, гемангиомы, экземы и др. Величина люминесцентного диагностического контрастного индекса опухоль/здоровая ткань достигала 15.^[22]

Наряду с медицинскими аспектами изучали совместно с ИФТТ РАН методом рентгеновской фотоэлектронной спектроскопии (РФЭС) особенности электронной структуры несимметричных тетраарилпорфиринов, синтезированных методом Адлера-Лонго.

Введение центрального атома иттербия в металлокомплексы приводит к выравниванию электронной плотности между азотами пиррольной и аза-группы и появлению одного уширенного N1s состояния. Наблюдаемое мультиплетное расщепление Yb4d состояний, подтверждает трехвалентное состояние иттербия в исследуемых металлопорфиринах.

Написана обзорная статья по соединениям висмута, его комплексам с порфиринами и их использованию в медицинской практике при лечении таких заболеваний как спирохетозы, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, а также в терапии рака. Рассмотрены особенности строения висмутовых комплексов порфиринов, их пространственная структура, влияние стерических и электронодонорных эффектов, образование димеров и влияние различных экстралигандов. Радиоактивные таргетные изотопы висмута в составе порфириновых комплексов находят применение в лучевой терапии рака.^[23]

После создания препарата I поколения для фотодинамической терапии онкологических заболеваний Миронов А.Ф. с сотрудниками начал работы по синтезу новых соединений в ряду производных хлоринов и бактериохлоринов для лечения и тераностики новообразований.

С Румянцевой В.Д. совместно опубликовано 15 изобретений, 83 статьи и 160 тезисов.

Андрей Федорович принимал активное участие в общественной жизни кафедры и института. На протяжении многих лет был членом комсомольской организации, парткома, более 20 лет возглавлял деканат факультета «С». С 1991 по 2016 г. А.Ф. Миронов руководил кафедрой Химии и технологии биологически активных соединений, МИТХТ имени М.В. Ломоносова. Принимал участие с сотрудниками своей научной группы в праздновании Дня химика в конце мая в различных районах Московской области. Будучи мастером спорта по туризму, летом сплавлился на плотах по рекам Сибири (Катунь, притоки Енисея, Телецкое озеро и др.).

Литература

References

1. Dolejš L., Mironov A., Šorm F. *Collection of Czechoslovak Chemical Communications* **1961**, 26(4), 1015–1020.
2. Mironov A.F., Evstigneeva R.P., Preobrazhensky N.A. *Tetrahedron Lett.* **1965**, 3, 183–188.
3. Mironov A.F., Rummyantseva V.D., Kulish M.A., Kondukova T.V., Rozynov B.V., Evstigneeva R.P. *Zh. Obshch. Khim.* **1971**, 7, 1114–1118.
4. Mironov A.F., Rummyantseva V.D., Rozynov B.V., Evstigneeva R.P. *Zh. Org. Khim.* **1971**, 7, 165–169.
5. Rummyantseva V.D., Mironov A.F., Evstigneeva R.P. *Zh. Obshch. Khim.* **1973**, 43, 1600–1605.
6. Rummyantseva V.D., Mironov A.F., Evstigneeva R.P. *Zh. Org. Khim.* **1971**, 4, 828–834.
7. Mironov A.F., Rummyantseva V.D., Sibel'dina L.A., Rozynov B.V., Evstigneeva R.P. *Zh. Obshch. Khim.* **1973**, 43, 1605–1616.
8. Rummyantseva V.D., Mironov A.F., Evstigneeva R.P., Stepanov A.N., Perov A.A., Kupriyanov S.Ye. *Zh. Obshch. Khim.* **1979**, 49, 883–889.
9. Mironov A.F., Evstigneeva R.P. *Khim. Geterotsikl. Soed.* **1976**, 291–305.
10. Vasilieva G.A., Mironov A.F., Guryshv V.N., Mednikova T.A., Markova L.F., Evstigneeva R.P. *Zh. Obshch. Khim.* **1973**, 43, 1849–1851.
11. Losev A.S., Bobkov Yu.G., Lysko A.I., Arutyunyan A.M., Mironov A.F., Rummyantseva V.D., Evstigneeva R.P. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine* **1987**, 103, 685–687.
12. Borovyagin V.L., Vasilenko I.A., Mironov A.F., Rummyantseva V.D., Tarakhovskiy Yu.S. *Membrane and Cell Biology [Биологические мембраны]* **1984**, 1, 926–936.
13. Kulish M.A., Mironov A.F. *Bioorg. Khim.* **1979**, 5, 965–986.
14. Bykhovskiy V.Ya., Zaytseva N.I. Mironov A.F., Osin N.S., Pecherskikh E.V., Rummyantseva V.D., Sukhin G.M. *Applied Biochemistry and Microbiology [Прикладная биохимия и микробиология]* **2001**, 37, 660–668.
15. Papkovsky D.B., Olah J., Troyanovsky I.V., Sadovsky N.A., Rummyantseva V.D., Mironov A.F., Yarpolov A.Y., Savitsky A.P. *Biosensors Bioelectronics* **1991**, 7, 199–206.
16. Ilatovskiy V.A., Rudakov V.M., Komissarov G.G., Rummyantseva V.D., Mironov A.F. *Dokl. Akad. Nauk SSSR* **1985**, 285, 385–388.
17. Mironov A.F., Rummyantseva V.D. *Mendeleev Commun.* **1998**, 187–188.
18. Rummyantseva V.D., Tsukanov S.V., Mironov A.F. *Bioorg. Khim.* **2007**, 33, 263–267.
19. Rummyantseva V.D., Roshchina N.V., Fedorova L.D., Mironov A.F., Markushev V.M., Shilov I.P. *Bioorg. Khim.* **2011**, 37, 844–853.
20. Patent RU 2372099, published 10.11.2009.
21. Mironov A.F. *Russ. Chem. Rev.* **2013**, 82, 333–351.
22. Rummyantseva V.D., Shchelkunova A.E., Gorshkova A.S., Alekseev Yu.V., Shilov I.P., Ivanov A.V., Davydov E.V., Mironov A.F. *Fine Chemical Technologies [Тонкие химические технологии]* **2017**, 12, 72–80.
23. Gorshkova A.S., Rummyantseva V.D., Mironov A.F. *Fine Chemical Technologies [Тонкие химические технологии]* **2018**, 13, 5–20.

Received 31.01.2026

Accepted 11.02.2026