

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Отвагина Василия Федоровича «Синтез и противоопухолевая активность новых конъюгатов фотосенсибилизаторов на основе природных хлоринов», представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

Проблематика диссертационной работы Отвагина В.Ф. относится к одной из критических технологий развития России – снижения потерь от социально-значимых онкологических заболеваний. Конкретной целью исследования стала разработка методов синтеза новых эффективных препаратов для фотодинамической терапии (ФДТ) опухолевых заболеваний. Метод ФДТ давно и успешно применяется в клинике, имеет высокую селективность, позволяя работать точно, не вредя всему организму и, как следствие, отличается хорошей переносимостью у пациентов.

В диссертации Отвагина предложен удобный и простой способ улучшения фармакологических свойств препаратов для ФДТ, за счет конъюгирования фотосенсибилизатора хлорина-е₆, с киназными ингибиторами-цитостатиками (вандетаниб и кабозантиниб). Последние имеют высокое сродство к рецепторам эпидермального фактора роста (EGFR) гиперэкспрессируемого опухолевыми клетками на поздних стадиях заболевания и при метастазировании. Таким образом, были решены несколько важных задач: создана возможность варьирования степени гидрофильности препаратов, обеспечен комбинированный тип цитотоксического действия как при облучении, так и без него; повышена селективность распределения препаратов – опухоль/нормальные ткани. Подбором типа и длины линкера между киназным ингибитором и фрагментом фотосенсибилизатора, введением металла-комплексообразователя автору удалось добиться очень низких (наномолярного порядка) ингибирующих концентраций синтезированных конъюгатов. При этом, сохранялось высокое отношение темновая/световая токсичность (до 14 тысяч), с общим усилением цитотоксичности, относительно неконъюгированных фотосенсибилизаторов.

Интересной идеей реализуемой в работе стал синтез «навороченного» конъюгата **49** – субстрата для внутриклеточного фермента β -глюкуронидазы, которым особенно богаты опухолевые ткани. К чести автора это сложное соединение и его предшественник **48** удалось качественно охарактеризовать методами ЯМР и масс-спектрометрии, а также продемонстрировать его ферментативное расщепление в присутствии модельного фермента - β -глюкуронидазы *E.Coli* и подтвердить, тем самым, что предложенная идея работает.

В ходе диссертационного исследования, автором синтезирован широкий ряд перспективных биологически активных производных хлорина-е₆, для получения которых применялись современные синтетические методы (клик-реакции, амидирования/этерификации по Штеглиху и Ямагучи, азидирования и др.). Анализ синтезированных соединений выполнен с использованием комплекса информативных физико-химических методов, что подтверждает достоверность полученных результатов и подчеркивает высокую профессиональную подготовку диссертанта. В общем, фамилия диссертанта соответствует одному из главных качеств, необходимых для успешного

преодоления множества проблем, возникавших при выполнении этой красивой работы. Хочется отметить высочайший международный уровень достигнутых результатов, о чем свидетельствует публикация в престижном научном издании – Journal of Medicinal Chemistry.

Представленный научный труд – логически выверенное полноценное научное исследование, выполненное на высоком теоретическом и экспериментальном уровне. Полученные автором результаты вносят существенный вклад в медицинскую химию хлориновых фотосенсибилизаторов и обладают огромной практической значимостью для создания новых противораковых средств.

Считаю, что задачи диссертационного исследования были успешно выполнены, а полученные результаты по своей новизне и практической значимости соответствуют современному уровню и опубликованы в журналах из списка ВАК, практически важные результаты защищены патентом Российской Федерации. Диссертационное исследование Отвагина В.Ф. соответствует всем требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание кандидата химических наук, согласно «Положению о порядке присуждения ученых степеней», утвержденных постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842 с дополнениями от 21 апреля 2016 г. № 335, а Отвагин Василий Федорович заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

18 ноября 2020 года

Кузнецов Николай Юрьевич

доктор химических наук,
старший научный сотрудник Лаборатории стереохимии металлоорганических соединений
Федерального государственного бюджетного учреждения науки
Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской академии наук (ИНЭОС РАН)

Почтовый адрес: 119991, ГСП-1, Москва, 119334, ул. Вавилова 28

e-mail: nkuznff@ineos.ac.ru

тел. 8 499 1356416

Подпись Кузнецова Н.Ю. заверяю:

Ученый секретарь
ИНЭОС РАН



к.х.н. Гулакова Е.Н.