

**Отзыв официального оппонента о диссертации
Кузьминой Натальи Сергеевны, «КОНЬЮГАТЫ ПОРФИРИНОВЫХ И БОР-
ДИПИРРОМЕТЕНОВЫХ ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРОВ С ЦИТОСТАТИКАМИ:
СИНТЕЗ И ФОТОФИЗИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА», представленной на соискание
ученой степени кандидата химических наук по специальности**

1.4.3. Органическая химия

Развитие новых стратегий лечения злокачественных новообразований и поиск новых и эффективных противоопухолевых средств для увеличения показателей выживаемости, в том числе, неоперабельных больных, является актуальным и чрезвычайно важным направлением исследований на стыке химии, биологии, медицины. Фотодинамическая терапия (ФДТ) является высоко эффективным и малоинвазивным подходом для лечения онкологических, а также неонкологических и инфекционных заболеваний, а создание новых полимодалных конъюгатов для комбинации фотодинамической терапии с химио- или иммунотерапией является одной из наиболее перспективных областей, позволяющей снизить ограничения, связанные с применением ФДТ и увеличить эффективность лечения. Представленная к защите кандидатская диссертация Кузьминой Натальи Сергеевны продолжает цикл работ в этом направлении, проводимых в Нижегородском университете под руководством чл.-корр. РАН А.Ю. Федорова.

Актуальность выбранной диссертанткой темы, связанной с разработкой новых конъюгатов цитостатиков и фотоактивных молекул для комбинированной фотодинамической и химиотерапии, а также направленной фотоиндуцируемой противоопухолевой химиотерапии, не вызывает сомнений.

Диссертация построена традиционно и включает введение, литературный обзор, обсуждение результатов, экспериментальную часть и список использованной литературы.

Следует отметить очень обстоятельный литературный обзор диссертации, который посвящен рассмотрению основных принципов фотодинамической терапии опухолевых заболеваний, освещению современных представлений о фотоактивных агентах, а также включает систематический анализ известных концепций создания конъюгатов цитостатиков и фотоактивных соединений, основанных на регулировании цитотоксических свойств под действием света. Материал в литературном обзоре хорошо структурирован, содержит аналитическую оценку существующих подходов к дизайну и получению конъюгатов для комбинированной фотодинамической и химиотерапии, их достоинств и недостатков. Представленные данные литературных источников последних лет и их подробный анализ, выполненный Наталией Сергеевной, также подчеркивают актуальность выбранной тематики исследования.

Тщательный анализ научных публикаций, посвященных разработке конъюгатов фотосенсибилизаторов с химиотерапевтическим агентом для применения в фотодинамической или фотоактивируемой терапии опухолевых заболеваний, позволил автору обосновать выбор и предложить рациональный дизайн для новых фоторасщепляемых конъюгатов:

- на основе синтетического порфирина и комбретастина А-4, соединенных линкером, включающим фенилэтинильный и фоторасщепляемый *o*-нитробензильный фрагменты,

- на основе *мезо*-метил-BODIPY цитостатиков - Вос-*seco*-CBI и кабозантиниб. Для повышения биодоступности препаратов предусмотрено введение в молекулу гидрофильных групп или применение специальной солюбилизирующей добавки.

В разделе обсуждения результатов представлено подробное описание использованных синтетических подходов, обсуждение проведенных экспериментов, включая синтез исходных блоков, оптимизацию проведения различных синтетических стадий для сборки сложных систем целевых конъюгатов.

В ходе решения поставленных задач автором проделана очень обширная и трудоемкая синтетическая работа, включающая тщательный подбор условий проведения отдельных стадий синтезов. Многие реакции в виду объективных причин протекали с весьма низкими выходами, что не помешало автору наработать достаточные количества целевого вещества для проведения дальнейших исследований. Здесь следует отметить искусную работу с малыми количествами вещества (вплоть до 10 мг). Исследования, проведенные Натальей Сергеевной в ходе выполнения диссертационной работы, носят комплексный характер. Кроме трудоемкой работы в области органического синтеза, которая демонстрирует владение диссертанткой различными синтетическими методами и техниками, подробно исследованы фотофизические свойства полученных конъюгатов, индуцируемое светом расщепление в водной среде, а также проведены квантово-химические расчеты для конъюгатов с различным типом связывания порфиринового ядра в качестве фотосенсибилизатора и фоторасщепляемого фрагмента.

Вторая часть диссертации, посвященная получению фоторасщепляемых конъюгатов на основе *мезо*-метил-BODIPY и цитостатиков - Вос-*seco*-CBI и кабозантиниб, читается как детективный роман со множеством тупиковых сюжетных линий и, наконец, появлением надежды на успешное разрешение. В качестве неожиданных, но интересных находок автора хотелось бы отметить окисление гидроксиметильной группы в *мезо*-положении BODIPY до альдегидной в присутствии азид-аниона. Было бы полезно исследовать механизм и границы применимости данного превращения.

В конечном итоге цели и задачи, поставленные в диссертационной работе Кузьминой Натальи Сергеевны, с большим или меньшим успехом, были достигнуты. В процессе достижения целей, направленных на создания двух типов сложных полифункциональных молекулярных конструкций фоторасщепляемых конъюгатов цитостатиков с фотосенсибилизаторами и подробное изучение их фотофизических свойств, получено много новой, ценной с теоретической и практической точки зрения информации. Полученные новые данные существенно важны для дальнейшего развития подходов к созданию подобных систем, что составляет бесспорную **научную новизну диссертационного исследования.**

К практической значимости полученных в диссертационном исследовании результатов можно отнести:

- выявление ограничений применения в качестве цитостатика в конъюгате *транс*-комбретастина А-4, который при фоторасщеплении *o*-нитробензильного линкера

претерпевает не только ожидаемую фотоизомеризацию в активную *цис*- форму, но и последующую циклизацию с образованием фенантренового ядра;

- установление факта значительного снижения наблюдаемого квантового выхода образования синглетного кислорода для 2-х полученных конъюгатов **117a-b** по сравнению с известными значениями для цинковых комплексов порфиринов в полярных растворителях, что может быть следствием негативного влияния присоединенного через акцепторный линкер фрагмента комбретастина;

- нахождение структурных параметров для дизайна новых конъюгатов с улучшенными характеристиками, включающих не склонный к фотоциклизации аза-аналог комбретастина и *о*-нитробензильный линкер с прямым π - π сопряжением с порфириновым ядром.

В части работы, посвященной апробации различных синтетических подходов получения через карбонатный линкер конъюгатов цитостатиков *Woc-seso-cyclopropabenzindole* и кабозантиниб с *мезо*-метил-BODIPY, модифицированного стерильными фрагментами, выявление их ограничений и возможностей и нахождение синтетического пути перспективного для дальнейшего развития данного направления.

Диссертация написана хорошим по стилю языком, аккуратно оформлена, текст содержит минимум опечаток и неточностей. Положения, выносимые на защиту, надежно подтверждены экспериментальными результатами. Все синтетические процедуры подробно описаны в экспериментальной части, а структуры полученных продуктов подтверждены данными современных физико-химических методов – ЯМР, рентгеноструктурного анализа, масс-спектрометрии и хроматографии. Достоверность результатов исследований подтверждают публикации в рецензируемых научных изданиях, индексируемых в международных базах данных (Scopus, WoS, CA). Материалы диссертационной работы Кузьминой Н.С. обсуждались на профильных конференциях международного уровня. Автореферат полностью отражает содержание диссертации.

Вопросы и замечания:

На схеме 12 в литературном обзоре приведена схема фоторасщепления *о*-нитробензильного линкера, связанного с уходящей группой через атом кислорода, с образованием соответствующего бензальдегида. На всех последующих схемах уходящая группа связана напрямую с бензильным атомом углерода. Как происходит расщепление в этом случае?

К стр. 70. Известны подходы прямого синтеза несимметричных порфиринов типа A3B, позволяющие достигать хороших выходов. Рассматривались ли автором такие варианты, учитывая, что выход исходного симметричного порфирина 119 оказался невысоким? Подобный «прямой» подход с применением 4-бромбензальдегда позволил бы избежать нескольких последующих стадий по десимметризации.

К стр. 73, 74. При оптимизации кросс-сочетания Соногаширы между порфирином 132 и триметилсилилацетиленом (табл. 4) наилучшие результаты были получены в диоксане, почему на следующей стадии в реакции кросс-сочетания эти условия не были применены? С учетом невысоких выходов продуктов кросс-сочетания (табл. 5) возникает также вопрос, почему не использовали в качестве катализатора комплексы Pd⁰, например Pd(PPh₃)₄, более эффективные для сложных систем?

Таблица 6. Фотофизические характеристики соединений **117a-b** – путаница с номерами соединений.

К стр. 79. В представленной схеме фотохимической циклизации *транс*-комбретастина отсутствует важная промежуточная стадия — образование *транс*-4a,4b-дигидрофенантрена, который является ключевым соединением в механизме превращения стильбенов в фенантрены.

На стр. 80 автор делает промежуточный вывод о том, что «...*транс*-комбретастин оказался малоподходящим химиотерапевтическим фрагментом для комбинации его с *о*-нитробензильным линкером, поскольку *транс*-СА-4 подвергается фотоциклизации в процессе фотораспада линкера...». Можно ли было это предположить при постановке задачи и выборе в качестве цитостатика СА-4, поскольку фотохимическая циклизация Combretastatin A-4 с образованием фенантронов описана в литературе?

Учитывая возникшие непреодолимые трудности с конъюгацией цитостатика Вос-сесо-СВ1 со стирил-замещенными BODIPY, рассматривалась ли автором возможность проведения конденсации с альдегидом при участии успешно полученного ранее конъюгата 148?

В литературе есть довольно много примеров модификации бромированных BODIPY арильными заместителями с помощью реакции Сузуки или Стилле. Также нельзя исключать, что соединение 148-Br может быть использовано в реакции Хека для замены атомов брома на стирильные заместители. Могут ли по мнению автора подобные модификации быть полезны для улучшения целевых характеристик конъюгата?

Конечно, очень интересно было бы узнать поменялась ли цитотоксичность, для того, что получилось, а именно для веществ серии 148 и 222, относительно немодифицированных цитостатиков — Вос-сесо-СВ1 и кабозантиниба, соответственно.

По экспериментальной части:

В экспериментальной части, нумерация дана вразнобой, очень сложно читать.

Много вопросов к спектрам ЯМР. Для некоторых соединений приведены данные ¹H и ¹³C спектров, а в других автор ограничивается только протонными. Следует пояснить, почему отсутствуют полные спектральные данные, а также добавить ссылку на литературный источник, если данные сравниваются с опубликованными результатами. Структуры сложные, но приводить спектры ЯМР, где не хватает сигналов по интегралам в ¹H спектрах и, где не хватает какой-то части сигналов в спектрах ¹³C, без обозначения, что с чем перекрывается или хотя бы какие сигналы не проявились, не корректно.

Для соединения 130 в спектре ЯМР 19F указаны два сигнала, почему? В углеродном спектре должен наблюдаться квартет от трифторметильной группы, он отсутствует. Для соединения 132 фторный спектр не приведен.

Несмотря на высказанные замечания, диссертационная работа Кузьминой Натальи Сергеевны по объему, актуальности, новизне и научному уровню проведенных исследований, представляет комплексное научное исследование, которое вносит существенный вклад в развитие синтетической органической химии и имеет весомую теоретическую и практическую ценность. Диссертационная работа является законченным научно-квалификационным исследованием, по своему содержанию, методологии и объектам исследования представленная работа соответствует специальности 1.4.3. Органическая химия. Диссертация и автореферат полностью соответствуют требованиям,

установленным Постановлением Правительства РФ «Положение о присуждении ученых степеней», а автор диссертационного исследования – Кузьмина Наталья Сергеевна – заслуживает присуждения искомой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия (химические науки)

Официальный оппонент

доктор химических наук, доцент

по специальности

02.00.03 - Органическая химия  Балова Ирина Анатольевна

Почтовый адрес: Санкт-Петербург, 199034,

Университетская наб. д. 7/9

Тел.: (812) 363-67-22

E-mail: i.balova@spbu.ru

Наименование организации:

Институт химии СПбГУ ФГБОУ ВО

«Санкт-Петербургский государственный университет»

24 02 2025 г.

Личную подпись
И.А. Балова
заверяю
И.О. начальника отдела кадров
И.И. Константинова



Документ подготовлен
в порядке исполнения
трудовых обязанностей

Текст документа размещен
в открытом доступе
на сайте СПбГУ по адресу
<http://spbu.ru/science/export.htm>