

Отзыв

на автореферат диссертации Кузьминой Натальи Сергеевны на тему «Конъюгаты порфириновых и бор-дипиррометеновых фотосенсибилизаторов с цитостатиками: синтез и фотофизические свойства», представленной на соискание учёной степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия (химические науки).

Диссертационная работа Кузьминой Н.С. является продолжением исследований, проводимых на кафедре органической химии химического факультета НИНГУ им. Н.И. Лобачевского, и посвящена созданию конъюгатов фотосенсибилизаторов и химиотерапевтических агентов, соединенных фоторасщепляемым линкером, которые обладают комбинированным противоопухолевым действием (фотодинамическая терапия и химиотерапия). Актуальность работы очевидна и обусловлена ростом числа онкологических заболеваний, эффективное лечение которых часто требует мультитаргетного воздействия.

Основная идея диссертационного исследования заключалась в использовании фоточувствительных защитных групп для высвобождения активных форм цитостатиков из конъюгатов под действием света. В работе были синтезированы водорастворимые конъюгаты порфиринов с *транс*-комбретастатином, соединенным с *о*-нитробензильным линкером, и, кроме этого, были получены фоторасщепляемые конъюгаты фотосенсибилизатора BODIPY и различных цитостатиков (производного дуокармицина и кабозантиниба), соединенных карбонатной связью. Для синтезированных конъюгатов был изучен ряд фотофизических характеристик, а также проведено исследование процессов фоторасщепления соединений в водных растворах с биосовместимым неионогенным мицеллярным ПАВ Твин 80.

Несомненным достоинством диссертационного исследования является большой объем проделанной синтетической работы для получения сложных структур конъюгатов. Кроме того, заслуживают внимания величины квантовых выходов образования цитостатиков при облучении конъюгатов, которые в ряде случаев превышают соответствующие значения для известных структурно-подобных соединений. Полученные конъюгаты демонстрируют быстрое фотовысвобождение противоопухолевых агентов в сочетании с генерацией синглетного кислорода и могут стать основой для создания нового класса противоопухолевых препаратов. Автореферат диссертации оставляет в целом приятное впечатление, в работе четко поставлены цели и задачи исследования, использованы обоснованные методы и подходы для их решения.

Основное содержание работы изложено в трех статьях в рейтинговых международных журналах, а также было широко представлено на ряде международных и всероссийских конференций по органической и медицинской химии.

Достоверность полученных результатов не вызывает сомнений, обеспечивается комплексом методов физико-химического анализа, и полностью коррелирует с имеющимися литературными данными.

Выводы, представленные автором диссертационного исследования, базируются на осуществлённой экспериментальной работе, аргументированы и соответствуют проведённым исследованиям.

По работе имеется несколько вопросов и комментариев, не затрагивающих сущность полученных результатов:

- в работе указано, что получены гидрофильные конъюгаты. Однако данных по растворимости не представлено, а использование 1% раствора Твин 80, во-первых, свидетельствует о том, что растворимость мала, а, во-вторых, использованной концентрации ПАВ может быть недостаточно для капельно-инфузионного введения пациенту необходимого количества ФС (обычно доза ФС составляет ~ 1 мг/кг веса, что определяет введение 50-100 мг препарата с 150-200 мл физраствора);

- противоопухолевое действие множества цитостатиков связано с нарушением одной из фаз митоза с последующей индукцией апоптоза. Фотосенсибилизаторы хлоринового и порфиринового ряда не проникают в ядро и локализуются в эндоплазматическом ретикулуме, лизосомах, митохондриях и/или других органеллах клетки. Есть ли сведения о накоплении активной формы цитостатика именно в ядре после фотовысвобождения в клетке?

- двухфотонное поглощение обычно реализуется лишь в научных лабораториях с очень узким и практически клинически не значимым пучком излучения, при этом длина волны поглощения удваивается. Каким образом получены и для чего приведены на схеме 1 значения длин волн для двухфотонного поглощения?

Отмеченные моменты несколько не снижают положительного впечатления от выполненной соискателем работы. На основании приведённого анализа автореферата диссертации на тему «Конъюгаты порфириновых и бор-дипиррометеновых фотосенсибилизаторов с цитостатиками: синтез и фотофизические свойства» считаю, что соответствующая диссертационная работа представляет собой законченное научное исследование, выполненное по актуальной и важной тематике органической и отчасти медицинской химии, что полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства РФ №842 от 24.09.2013 г. (в редакции Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 №335), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а её автор – Кузьмина Наталья Сергеевна – заслуживает присуждения учёной степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Доктор химических наук

(специальность 02.00.04 – физическая химия),

заведующий (начальник) Объединенного физико-химического

центра растворов научно-исследовательского отдела № 1

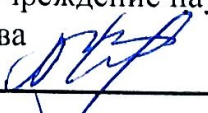
Федеральное государственное бюджетное учреждение науки

Институт химии растворов им. Г.А. Крестова

Российской академии наук

153045 Иваново, ул. Академическая д. 1

Тел. 89109993789; 8(4932)327256; e-mail: kustov@isuct.ru

 Кустов Андрей Владимирович

Подпись Кустова Андрея Владимировича
подтверждаю

Ученый секретарь Федерального государственного бюджетного учреждения науки

Институт химии растворов им. Г.А. Крестова

Российской академии наук, кхн

 Иванов Константин Викторович

03.02.2025