ОТЗЫВ

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

Диссертационная работа Н.С. Кузьминой посвящена крайне важному и актуальному направлению в области органической и медицинской химии – созданию новых препаратов для направленной фотоиндуцируемой противоопухолевой химиотерапии. Борьба с раковыми заболеваниями занимает одно из центральных мест в современной медицинской практике и осуществляется с помощью разнообразных подходов. Важную роль здесь играет химиотерапия, основанная на применении химических соединений, избирательно подавляющих рост или способствующих гибели раковых клеток. Одним из крайне эффективных методов выступает фотодинамическая терапия (ФДТ), обладающая рядом преимуществ по сравнению с классическими подходами и основанная на применении молекул-фотосенсибилизаторов. Для повышения эффективности данного подхода недавно было введено в практику применение комбинации фотосенсибилизатора и химиотерапевтического агента (цитостатика) в виде ковалентно связанного конъюгата, способного к селективному накоплению в раковых тканях и проявлению противоопухолевого эффекта при облучении светом. Целью настоящего исследования является дизайн и синтез новых фоторасщепляемых конъюгатов на основе порфириновых фотосенсибилизаторов и BODIPY, связанных с цитостатиками посредством фоточувствительной группы.

Основываясь на анализе литературных данных по исследованиям в области разработки конъюгатов фотосенсибилизаторов с химиотерапевтическим агентом для применения в фотодинамической или фотоактивируемой терапии опухолевых заболеваний, автором предложены структуры новых фоторасщепляемых конъюгатов двух типов: 1) на основе синтетического порфирина и комбретастатина А-4, соединенных фоторасщепляемым *о*-нитробензильным линкером, и 2) на основе *мезо*-метил-BODIPY цитостатиков – Boc-*seco*-CBI и кабозантиниба. В ходе решения задач, связанных с получением целевых конъюгатов, автором проделана значительная по объему синтетическая работа. Многие реакции в виду объективных причин протекали с низкими выходами, что не помешало автору наработать достаточные количества целевого вещества для проведения

дальнейших исследований. В работе подробно исследованы фотофизические свойства полученных конъюгатов, а также их индуцируемое светом расщепление в водном растворе. Несмотря на неудачи при попытках синтеза конъюгатов на основе BODIPY, содержащих стирильные заместители, с цитостатиком Boc-*seco*-CBI, автором работы было проявлено завидное упорство и изобретательность, которые в конечном итоге позволили добиться успеха в результате замены цитостатического компонента.

Диссертационное исследование имеет ярко выраженную прикладную направленность, а полученные результаты, несомненно, обладают высокой практической значимостью. Важной и впечатляющей особенностью работы является ее широкая междисциплинарность: для успешного решения поставленных задач автором были освоены теоретические основы и методы органического синтеза, неорганической химии, медицинской химии, фотохимии и фотофизики, физической химии, химической кинетики, аналитической химии и др.

Автореферат написан хорошим по стилю языком, аккуратно оформлен, текст практически не содержит опечаток и неточностей. По результатам ознакомления с авторефератом возникли следующие вопросы:

1) Насколько по мнению автора мог бы быть продуктивным подход с применением порфирина A_2B_2-типа с конъюгацией двух молекул препарата и двух остатков сахара?

2) Учитывая относительно невысокий выход во второй реакции Соногаширы при синтезе конъюгата **16**, как автор оценивает перспективность следующих альтернативных вариантов присоединения порфирина к *о*-нитробензильному фрагменту с точки зрения как синтеза, так и целевых фотохимических свойств таких конъюгатов:

а) на основе клик-химии, а именно, пристроить этинильный фрагмент к нитробензильной группе, а гидроксипрофирин **10** модифицировать азидоэтильной группой (с помощью $TsOCH_2CH_2N_3$), после чего соединить составные части с помощью азид-алкинового циклоприсоединения; или задействовать 4-азидобензальдегид для построения порфирина A_3B-типа.

б) из альдегида **5** или соединения **8** получить бороновое производное и задействовать для конъюгации реакцию Сузуки.

Актуальность работы, равно как и высокая степень научной новизны полученных результатов не вызывают сомнений. Данные, полученные в результате проведенных исследований, достоверны и обоснованы. Заключение и выводы, сделанные автором на основании полученных результатов

экспериментальных исследований, согласуются с поставленными задачами исследования и в полной мере отражают основные итоги проделанной работы. По теме диссертации опубликовано 3 статьи в журналах, рекомендованных ВАК и индексируемых в международных базах (в том числе Scopus, WoS), ее результаты представлены на 6 научных конференциях высокого уровня.

Анализ автореферата показывает, что диссертационная работа Кузьминой Натальи Сергеевны на тему: «Конъюгаты порфириновых и бор-дипиррометеновых фотосенсибилизаторов с цитостатиками: синтез и фотофизические свойства» представляет собой самостоятельное законченное научное исследование, выполненное по актуальной теме разработки лекарственных препаратов. По уровню научной новизны, актуальности, объему и уровню выполнения, научной и практической ценности результатов диссертационная работа полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ №842 от 24.09.2013 г. (с изменениями и дополнениями), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Кузьмина Наталья Сергеевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по научной специальности 1.4.3. – Органическая химия.

Дарьин Дмитрий Викторович

профессор, доктор химических наук (специальность 02.00.03 Органическая химия), заведующий Лабораторией синтеза биоактивных малых молекул

Кафедра медицинской химии института химии Санкт-Петербургского государственного университета

e-mail: d.dariin@spbu.ru; тел.: +7-981-787-12-52

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет»

199034, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7-9

Дарьин Дмитрий Викторович

Подпись Дарьина Д.В. удостоверяю

И.о. начальника
отдела кадров
И.И. Константинова

20.02.2025

Документ подготовлен в порядке исполнения трудовых обязанностей

Текст документа размещен в открытом доступе на сайте СПбГУ по адресу http://spbu.ru/science/expert.html