

ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы КУЗЬМИНОЙ Натальи Сергеевны
«Конъюгаты порфириновых и бордипиррометиленовых фотосенсибилизаторов с
цитостатиками: синтез и фотофизические свойства», представленной на соискание
ученой степени кандидата химических наук
по специальности 1.4.3 – Органическая химия (химические науки)

Проблема борьбы с онкологическими заболеваниями до сих пор остается актуальной тяжело решаемой задачей. Огромный вклад в преодолении этой проблемы вносит фотодинамическая терапия как наиболее безопасный целенаправленный метод. Однако и этот подход не лишен недостатков, связанных с малоэффективностью фотосенсибилизирующего препарата при отсутствии света и кислорода, поэтому в мире активно развивается направление, ориентированное на усовершенствование этих средств за счет их объединения с цитостатиком, что должно привести к созданию препаратов с комбинированным противоопухолевым действием. В связи с этим диссертационная работа Кузьминой Н.С. имеет большой потенциал и злободневность, поскольку ее целью является синтез новых фоторасщепляемых конъюгированных соединений на основе порфириновых фотосенсибилизаторов/BODIPY, связанных с цитостатиками.

Автором впервые получены гидрофильные конъюгаты на основе металлопорфирина и *транс*-комбретастина А-4, связанных *о*-нитробензильным линкером, при этом исследованы их фотофизические свойства и условия фотоактивированного расщепления. Для повышения гидрофильности синтезируемых соединений вводились фрагменты сахаров.

Получены неизвестные ранее пролекарственные конъюгаты на основе BODIPY и цитостатиков *Woc-seco*-CBI и производного кабозантиниба, связанных карбонатной связью, для которых найдена способность подвергаться фоторасщеплению при облучении светом ($\lambda=510$ нм и 640 нм). Помимо этого, для конъюгатов этого типа показана возможность при фотовозбуждении генерировать ROS ($^1\text{O}_2$) с одновременным высвобождением цитостатика.

При прочтении автореферата Кузьминой Н.С. можно сделать вывод о том, что цели диссертационной работы в полном объеме достигнуты и задачи, поставленные перед автором, успешно решены. Кузьминой Н.С. достоверно установлено строение полученных соединений с привлечением современных физико-химических методов анализа (спектроскопия ЯМР, масс-спектрометрия).

Выводы работы полностью отражают содержание диссертационной работы, научно обоснованы и не вызывают сомнений. Результаты работы опубликованы автором в виде трех статей в высокорейтинговых журналах *J. Photochem. Photobiol. A*, *J. Med. Chem* и *Pharmaceutics*, входящих в перечень, рекомендуемый ВАК РФ, а также представлены на шести конференциях

всероссийского и международного уровня. Опубликованные работы полностью раскрывают суть диссертационного исследования.

В ходе прочтения автореферата возникли вопросы:

1. Как достигается и как контролируется селективность превращений тетра-мезо-(4-гидроксифенил)порфирина **9** на схеме 3?
2. Насколько необходимо использование десятикратного избытка производного кабозантиниба **32** в синтезе конъюгата **31** (схема 11)? Не проводилась ли оптимизация условий его синтеза для уменьшения количества реагента **32**?

В остальном вопросов и замечаний по автореферату диссертации нет.

В целом работа Кузьминой Н.С., является законченным научным исследованием, которое по своему объему, научной новизне и практической значимости соответствует всем требованиям пп. 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» (утверждено Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842, в действующей редакции), а ее автор заслуживает присуждения ей ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 – Органическая химия.

Ведущий научный сотрудник лаборатории фторорганических соединений,
Заместитель директора по научной работе
Федерального государственного бюджетного учреждения науки
Института органического синтеза им. И.Я. Постовского
Уральского отделения РАН (ИОС УрО РАН),
доктор химических наук

Бургарт Янина Валерьевна

Подпись Я.В. Бургарт заверяю:
Ученый секретарь ИОС УрО РАН,
кандидат технических наук



Красникова Ольга Васильевна

Почтовый адрес:

620990, г. Екатеринбург, ул. С. Ковалевской, 22/ Академическая, 20, ИОС УрО РАН

E-mail: burgart@ios.uran.ru

Тел./факс: +7(343)3745954