

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ОБЪЕДИНЕННОГО ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА  
99.0.041.02 НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО  
АВТОНОМНОГО ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ ВЫСШЕГО  
ОБРАЗОВАНИЯ «НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ  
НИЖЕГОРОДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ  
ИМ. Н. И. ЛОБАЧЕВСКОГО» МИНОБРНАУКИ РФ И ФЕДЕРАЛЬНОГО  
ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ НАУКИ  
«ИНСТИТУТ МЕТАЛЛООРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ ИМ. Г. А. РАЗУВАЕВА  
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК» МИНОБРНАУКИ РФ ПО  
ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА  
НАУК

аттестационное дело № \_\_\_\_\_

решение диссертационного совета от 14 марта 2025 г. № 4

О присуждении Кузьминой Наталье Сергеевне, гражданину Российской Федерации, ученой степени кандидата химических наук.

Диссертация «Конъюгаты порфириновых и бор-дипиррометеновых фотосенсибилизаторов с цитостатиками: синтез и фотофизические свойства», в виде рукописи, по специальности 1.4.3. Органическая химия (химические науки) принята к защите 10 января 2025 г. (протокол заседания № 1) объединенным диссертационным советом 99.0.041.02 на базе ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н. И. Лобачевского» Минобрнауки РФ (603022, г. Нижний Новгород, пр. Гагарина, 23) и ФГБУН «Институт металлоорганической химии им. Г. А. Разуваева Российской академии наук» Минобрнауки РФ (603950, г. Нижний Новгород, бокс 445, ул. Тропинина, 49); приказ Минобрнауки РФ №125/нк от 22.02.2017 г., №35/нк от 27.01.2020 г., №86/нк от 26.01.2022 г., №1845/нк от 26.09.2023.

Соискатель, Кузьмина Наталья Сергеевна, 09.07.1995 года рождения, в 2019 году окончила магистратуру ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И.

Лобачевского» по направлению подготовки 04.04.01 – Химия.

В 2023 г. соискатель окончил очную аспирантуру ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н. И. Лобачевского» по направлению подготовки 04.06.01 Химические науки. Диплом об окончании аспирантуры № 105204 0050269 выдан 02.10.2023. На момент защиты диссертации Кузьмина Н.С. работает в должности ассистента кафедры органической химии химического факультета ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский университет им. Н.И. Лобачевского».

**Диссертация выполнена** на кафедре органической химии химического факультета ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н. И. Лобачевского».

**Научный руководитель** – доктор химических наук, Федоров Алексей Юрьевич, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой органической химии химического факультета ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н. И. Лобачевского».

**Официальные оппоненты:**

**Балова Ирина Анатольевна**, доктор химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия (химические науки), профессор, директор Института химии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет»;

**Федорова Ольга Анатольевна**, доктор химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия (химические науки), профессор, заместитель директора Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института элементоорганических соединений имени А.Н. Несмеянова Российской академии наук

дали положительные отзывы на диссертацию.

**Ведущая организация** – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова» в своем положительном отзыве, составленном кандидатом химических наук, Красновской Ольгой Олеговной, старшим преподавателем кафедры органической химии химического факультета ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова», рассмотренном на заседании кафедры органической химии химического факультета ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова» от 10.02.2025 (протокол №20) и утвержденном проректором, доктором физико-математических наук Федяниным Андреем Анатольевичем, указала, что по своей актуальности, научной новизне, практической значимости и уровню исполнения диссертационная работа Кузьминой Н.С. «Конъюгаты порфириновых и бор-дипиррометеновых фотосенсибилизаторов с цитостатиками: синтез и фотофизические свойства», соответствует требованиям п. 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г. в действующей редакции, предъявляемым к диссертационным работам на соискание степени кандидата химических наук, а ее автор, Кузьмина Наталья Сергеевна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. – Органическая химия (химические науки). При рассмотрении диссертационной работы у ведущей организации возник ряд вопросов и замечаний: 1. В литературном обзоре (страница 20) при перечислении конъюгатов фотосенсибилизатора и цитостатиков приведены двойные ссылки на литературные источники. 2. Ряд схем в литературном обзоре труден для восприятия ввиду приведения отдельных частей молекул вместо полной структуры. 3. Литературный обзор очень велик по объёму и является разносторонним; в нем не хватает суммирующих таблиц, а также частично обсуждения и выводов из такого большого объёма литературы. Так, нелишним было бы отметить наиболее удачные подходы к дизайну фоточувствительных лекарственных средств из множества описанных в обзоре. 4. В обсуждении результатов (страница 76, таблица 6) указаны неверные номера соединений. 5.

Почему конъюгаты 117 а и б облучали источниками света 311 и 254 нм, хотя согласно спектру поглощения (Рисунок 15) они имеют максимумы поглощения при 432 и 513 нм? С чем связано использование одного источника света при исследовании фотодеградаций для содержащих и не содержащих порфириновый фрагмент конъюгатов 117а и б и 125, несмотря на очевидную разницу в их фотофизических свойствах? Можно ли связать наблюдаемое отсутствие фотораспада с использованием данных источников света? 6. Авторы отличали цис- и транс-комбретастатины по данным ВЭЖХ, однако, сведений о конкретных различиях в детекции структурно похожих молекул в тексте диссертации не приведено; хотя данные, позволяющие отличить эти два изомера, являются очень важными для понимания механизмов фотораспада. 7. С чем связано использование метильной защитной группы в конъюгате 165 при проведении реакции синтеза соответствующего карбоната? Предполагали ли авторы протекание побочных реакций по атому бора при выборе данной синтетической стратегии?

Соискатель имеет 15 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации опубликовано 15 работ, из них в рецензируемых научных изданиях опубликовано 3 работы.

В диссертации Кузьминой Н.С. отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты оригинальных исследований.

Наиболее значимые работы по теме диссертации:

1. **Kuzmina N.S.** Enhancing precision in photodynamic therapy: innovations in light-driven and bioorthogonal activation/ **N.S. Kuzmina**, E.A. Fedotova, P. Jankovic, G.P. Gribova, A.V. Nyuchev, A.Y. Fedorov, V.F. Otvagin// *Pharmaceutics*. – 2024. – V. 16. – P. 479. Авторский вклад состоит в систематизации результатов по синтезу и свойствам фотоактивируемых фотосенсибилизаторов, и написании статьи.

2. **Kuzmina N.S.** Development of novel porphyrin/combretastatin A-4 conjugates for bimodal chemo and photodynamic therapy: synthesis, photophysical

and TDDFT computational studies/ **N.S. Kuzmina**, V.F. Otvagin, A.A. Maleev, M.A. Urazaeva, A.V. Nyuchev, S.K. Ignatov, A.E. Gavryushin, A.Y. Fedorov// Journal of Photochemistry & Photobiology, A: Chemistry. – 2022. – V. 433. – P. 114138. Авторский вклад состоит в осуществлении Кузьминой Н. С. синтеза конъюгатов, изучении фотохимических свойств, участии в обсуждении результатов фотофизических измерений и квантово-химических расчетов и написании статьи.

3. Otvagin, V. F. Conjugates of porphyrinoid-based photosensitizers with cytotoxic drugs: current progress and future directions toward selective photodynamic therapy/ V. F. Otvagin, **N. S. Kuzmina**, E. S. Kudriashova, A. V. Nyuchev, A. E. Gavryushin, A. Yu. Fedorov// Journal of Medicinal Chemistry. – 2022. – V. 65(3). – P. 1695-1734. Авторский вклад состоит в том, что Кузьмина Н.С. обобщила литературные данные, включающие и собственные опубликованные исследования, о синтезе, фотофизических и противоопухолевых свойствах конъюгатов фотосенсибилизаторов и химиотерапевтических агентов на основе киназных ингибиторов и антимитотических агентов, и написании статьи.

### **На диссертацию и автореферат поступили отзывы.**

Отзыв официального оппонента, доктора химических наук (02.00.03 – органическая химия (химические науки)) **Баловой Ирины Анатольевны**, профессора, директора Института химии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет». Отзыв на диссертацию положительный. В отзыве отмечается, что диссертация Кузьминой Н.С. «Конъюгаты порфириновых и бор-дипиррометеновых фотосенсибилизаторов с цитостатиками: синтез и фотофизические свойства» удовлетворяет требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 г. (пункты 9-14) в действующей редакции, а ее автор, Кузьмина Наталья Сергеевна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности

1.4.3. – Органическая химия. Имеются вопросы и замечания: 1. 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? 2. К стр. 70. Известны подходы прямого синтеза несимметричных порфиринов типа АЗВ, 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. 3. 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  $Pd^0$ , например,  $Pd(PPh_3)_4$ , более эффективные для сложных систем? 4. Таблица 6. Фотофизические характеристики соединений **117a-6** — путаница с номерами соединений. 5. 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. 6. 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? 7. Учитывая возникшие непреодолимые трудности с конъюгацией цитостатика Вos-seso-SBI со стирил-

замещенными BODIPY, рассматривалась ли автором возможность проведения конденсации с альдегидом при участии успешно полученного ранее конъюгата 148? 8. 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? 9. 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-СВІ и кабозантиниба, соответственно. По экспериментальной части: 1. В экспериментальной части, нумерация дана вразнобой, очень сложно читать. 2. Много вопросов к спектрам ЯМР. Для некоторых соединений приведены данные  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  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  $^1\text{H}$  спектрах и, где не хватает какой-то части сигналов в спектрах  $^{13}\text{C}$ , без обозначения, что с чем перекрывается или хотя бы какие сигналы не проявились, не корректно. 3. Для соединения 130 в спектре ЯМР  $^{19}\text{F}$  указаны два сигнала, почему? В углеродном спектре должен наблюдаться квартет от трифторметильной группы, он отсутствует. Для соединения 132 фторный спектр не приведен. По мнению оппонента, 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.

Отзыв официального оппонента, доктора химических наук (02.00.03 –

органическая химия (химические науки)), **Федоровой Ольги Анатольевны**, профессора, заместителя директора Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института элементоорганических соединений имени А.Н. Несмеянова Российской академии наук. Отзыв на диссертацию положительный. В отзыве отмечается, что диссертационная работа Кузьминой Н.С. «Конъюгаты порфириновых и бор-дипиррометеновых фотосенсибилизаторов с цитостатиками: синтез и фотофизические свойства» соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям в «Положении о порядке присуждения ученых степеней», утвержденном постановлением Правительства РФ № 842 от 24 сентября 2013 г. (п. 9-14) в действующей редакции, а ее автор, Кузьмина Наталья Сергеевна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. – Органическая химия. Имеются вопросы и замечания: 1. На стр. 76 как объяснение низких значений квантовых выходов флуоресценции конъюгата 117 написано, что «низкие значения могут быть вызваны процессами тушения флуоресценции, включая фотоиндуцированный перенос электрона с донорного порфиринового фрагмента на акцепторный нитробензильный фрагмент». Представляется маловероятным перенос электрона с металлокомплекса порфирина с цинком (II), это больше характерно для комплексов порфиринов с рутением (II). Фрагменты углеводов -  $\beta$ -D-галактоза и  $\beta$ -D-мальтоза не сопряжены с хромофором и также вряд ли могут участвовать в фотоиндуцированных процессах. 2. Важно понять, почему конъюгат 117 поглощая свет не демонстрирует участие в процессах флуоресценции, генерации синглетного кислорода, гидролизе с выделением нитробензильного производного. Вероятно, следовало бы изучить эффективность протекания в соединении внутримолекулярной конверсии в триплетное состояние. Может, это и есть основной процесс релаксации возбужденного состояния? 3. Фрагмент транс-комбретастатина поглощает видимый свет при 365 нм и изомеризуется в цис-форму. Не означает ли это, что при дневном свете в конъюгате фрагмент комбретастатина всегда существует в виде фотостационарной смеси транс- и



цис- изомеров? 4. Видимо, как и в случае конъюгатов 117, для соединений 217 и 222 следовало бы проанализировать внутримолекулярный переход в триплетное состояние. 5. В диссертации предполагается, что конъюгат 222 подвергается фотодеградации и эта причина низкого выхода расщепления. Однако на графике на рис. 28 фотолиз в течении 80 минут не приводит к изменению концентрации 222, т.е. конъюгат достаточно устойчив. 6. Для соединений 128, 170, 180, 181, 184, 195, 197, 206, 207, 208, 211, 213 приведены только  $^1\text{H}$  ЯМР-спектры. Если это новые соединения, то такого доказательства получения нового соединения недостаточно. 7. Хотя бы для сложных конечных конъюгатов хорошо бы иметь масс-спектры высокого разрешения как надежное доказательство состава продукта. По мнению оппонента, сделанные замечания не снижают общей высокой оценки работы и никак не касаются новизны и достоверности полученных результатов.

**На автореферат поступило 7 отзывов.**

1) Отзыв доктора химических наук (02.00.03 – органическая химия) **Бургарт Янины Валерьевны**, ведущего научного сотрудника лаборатории фторорганических соединений, заместителя директора по научной работе Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института органического синтеза им. И.Я. Постовского Уральского отделения РАН (ИОС УрО РАН). Отзыв на автореферат положительный. Имеются следующие 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?

2) Отзыв доктора химических наук (02.00.03 – органическая химия) **Дарьина Дмитрия Викторовича**, профессора, заведующего Лабораторией синтеза биоактивных малых молекул кафедры медицинской химии института химии Санкт-Петербургского государственного университета. Отзыв на автореферат положительный. Имеются 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 *o*-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 гидроксипорфирин **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. По мнению автора отзыва, приведенные вопросы носят дискуссионный характер и не влияют принципиально на качество и хорошее впечатление от работы.

3) Отзыв доктора химических наук (02.00.04 - физическая химия) **Кустова Андрея Владимировича**, заведующего (начальника) Объединенного физико-химического центра растворов научно-исследовательского отдела № 1 Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт химии растворов им. Г.А. Крестова Российской академии наук. Отзыв на автореферат положительный. Имеются следующие вопросы и замечания: 1. 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). 2. 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? 3. 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?

4) Отзыв доктора химических наук (02.00.03 – органическая химия) **Рамш Станислава Михайловича**, профессора и почетного работника сферы образования РФ, заведующего кафедрой химической технологии органических красителей и фототропных соединений Санкт-Петербургского государственного технологического института (технического университета) и кандидата химических наук (02.00.21 – химия твердого тела, 02.00.03 – органическая химия) **Зиминова Андрея Викторовича**, доцента кафедры химической технологии органических красителей и фототропных соединений Санкт-Петербургского государственного технологического института (технического университета). Отзыв на автореферат положительный. Имеются следующие вопросы: 1. Поскольку достичь эффективного высвобождения транс-комбретастатина А-4 из конъюгата с порфирином не удалось, проводились ли попытки синтезировать конъюгаты порфирина с другими химиотерапевтическими агентами с карбонатным линкером или конъюгаты BODIPY красителей с транс-комбретастатином А-4 с о-нитробензильным линкером? 2. Как будет решаться проблема доставки наиболее эффективных конъюгатов на основе BODIPY в раковую опухоль, ведь, судя по их строению, они должны быть весьма гидрофобными и нерастворимыми в воде? 3. В автореферате отсутствуют данные о квантовом выходе синглетного кислорода для конъюгатов **1a**, **1b** на основе тетрафенилпорфирина, хотя в разделе «Научная новизна» (п. 3, стр. 6) указано, что они были определены. Можно ли рекомендовать конъюгаты **1a**, **1b** в качестве потенциального фотосенсибилизатора для «моно-ФДТ», а не комбинированной ФДТ-химиотерапии, при условии удовлетворительного квантового выхода генерации синглетного кислорода и учитывая, что конъюгаты **1a**, **1b** водорастворимы? 4. С

какой целью проводилось метилирование бора в соединениях **30-Вг, 30-І** и **35** (схемы 8, 10)? 5. Почему в реакции, изображенной на схеме 11 (стр. 20), используется такой большой (10-кратный) избыток производного кабозантиниба **32**? При 10-стадийном синтезе это вещество, наверное, стоит дороже золота. По мнению авторов отзыва, сделанные замечания и заданные вопросы имеют, в основном, дискуссионный или уточняющий характер, они ни коим образом не отменяют высокой оценки рецензируемой работы и профессионального мастерства ее автора.

5) Отзыв кандидата химических наук (1.4.3. – Органическая химия) **Суворова Никиты Владимировича**, заведующего лабораторией антимикробной фотодинамической терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «МИРЭА – Российский технологический университет». Отзыв на автореферат положительный. Имеются следующие вопросы и замечания: 1. Каковы перспективы внедрения полученных соединений в клиническую практику? Для лечения каких нозологий использование синтезированных конъюгатов будет наиболее целесообразно? Что, по-вашему мнению, ограничивает реальное применение препаратов на основе подобных субстанций в онкотерапии? 2. При проведении реакции азид-алкинового циклоприсоединения автором использовался сульфат меди в качестве катализатора в количестве 0.4-0.6 экв. Известно, что порфирины являются эффективными хелаторами данного металла и в некоторых случаях возможно переметаллирование атома цинка на атом меди в ходе проведения таких реакций. Не наблюдалось ли образование таких побочных порфиринов меди в вашем случае? 3. В автореферате и тексте диссертации присутствуют ошибки при верстке и опечатки. По мнению автора отзыва, сделанные замечания не являются принципиальными, а заданные вопросы носят дискуссионный характер, что не снижает научной ценности данного диссертационного исследования.

6) Отзыв кандидата физико-математических наук (специальность 03.01.02 - биофизика) **Москаленского Александра Ефимовича**, заведующего лабораторией оптики и динамики биологических систем физического

факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования "Новосибирский национальный исследовательский государственный университет". Отзыв на автореферат положительный. В качестве незначительных замечаний можно отметить следующие: 1. Переменная  $\lambda$  и её варианты с различными индексами используются без предварительного определения (очевидно, это длина волны света - но следовало указать это перед первым использованием). 2. В автореферате не указаны параметры источников света, использованных в исследовании. Однако это можно объяснить малым объёмом автореферата, в самой диссертации все необходимые данные приведены.

7) Отзыв кандидата химических наук (02.00.03 – органическая химия) **Хорошутина Андрея Васильевича**, ведущего научного сотрудника лаборатории гетероатомных соединений кафедры химии нефти и органического катализа химического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова». Отзыв на автореферат положительный. По мнению автора отзыва, к небольшому недочёту можно было бы отнести постановку опыта по возможности фоторасщепления конъюгата **1**, эффект отсутствия фоторасщепления, вероятно, можно было бы обнаружить и раньше — для соединения **16**, или же конъюгата на основе относительно просто синтезируемого модельного порфирина  $A_3B$ . С другой стороны, предположить такое поведение конъюгата в фотореакции расщепления достаточно трудно, и данный результат является ценным методическим подспорьем для планирования сходных синтетических схем синтеза подобных соединений. Автореферат не свободен от мелких помяток в оформлении — номеров соединений на рис. 2 и небольшого числа орфографических ошибок. Автор отмечает, что полученные результаты могут стать фундаментом для дальнейших исследований конъюгатов с точки зрения их медицинских применений.

**Выбор официальных оппонентов и ведущей организации** по диссертации проводился из числа специалистов, компетентных в соответствующих отраслях науки, а именно в области органической и

медицинской химии, обосновывался их публикационной активностью в данных областях и способностью дать профессиональную оценку новизны и научно-практической значимости рассматриваемого диссертационного исследования.

**Диссертационный совет отмечает, что в результате выполненных соискателем исследований:**

**разработан** метод создания новых гидрофильных конъюгированных соединений на основе несимметричного синтетического порфиринового фотосенсибилизатора, связанного с *транс*-изомером комбретастина с помощью *о*-нитробензильного линкера;

**предложен** синтез пролекарственных конъюгатов на основе фотосенсибилизатора BODIPY и цитостатиков Вос-*seco*-CBI и производного кабозантиниба, соединенных фоторасщепляемым карбонатным линкером;

**доказано**, что конъюгаты BODIPY с Вос-*seco*-CBI подвергаются фоторасщеплению при облучении зеленым светом с высвобождением Вос-*seco*-CBI с конверсиями 72-96%, при этом конъюгат BODIPY с расширенной  $\pi$ -системой с производным кабозантиниба подвергается фотораспаду под действием красного света используемого источника с конверсией 76% за 80 минут.

**Новых понятий и терминов** не вводилось.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

**доказана** возможность создания фоторасщепляемых конъюгатов на основе фотосенсибилизаторов BODIPY и цитостатиков Вос-*seco*-CBI и производного кабозантиниба;

**Применительно к проблематике диссертации эффективно использован** комплекс физико-химических методов анализа, включая высокоэффективную жидкостную хроматографию, масс-спектрометрию, электронную абсорбционную спектроскопию, спектроскопию ядерного магнитного резонанса и Фурье-ИК-спектроскопию;

**изложены** подходы к синтезу конъюгированных фотосенсибилизаторов на основе дипиррометена бора и цитостатиков Вос-*seco*-CBI и производного кабозантиниба;

**изучена** зависимость квантовых выходов образования цистостатика при облучении конъюгатов от наличия и природы галогенов в положениях 2,6 ядра BODIPY;

**раскрыто** влияние строения конъюгатов на основе дипиррометенов бора и Вос-сесо-СВІ и производного кабозантиниба на эффективность фотораспада и квантовые выходы флуоресценции и образования синглетного кислорода.

**Проведена модернизация** существующих методик функционализации фотосенсибилизаторов на основе порфиринов и BODIPY для синтеза конъюгатов на их основе.

**Значение полученных соискателем результатов исследования для практики** подтверждается тем, что:

**разработаны и внедрены** в лабораторную практику методы синтеза конъюгированных фотосенсибилизаторов на основе цинкового комплекса порфирина и дипиррометенов бора и различных цитостатиков;

**определено** влияние наличия различных линкеров между порфирином и *о*-нитробензильным фрагментом в составе конъюгатов с *транс*-комбретастатином на возможность его фоторасщепления;

**создана** концепция фоторасщепляемых конъюгатов на основе фотосенсибилизатора BODIPY и цитостатиков Вос-сесо-СВІ и производного кабозантиниба, соединенных карбонатным линкером;

**представлены** рекомендации по дизайну конъюгатов с применением фотосенсибилизаторов на основе порфиринов и дипиррометенов бора и цитостатиков.

**Оценка достоверности результатов исследования выявила:**

**экспериментальные** результаты получены с применением современных физико-химических методов исследования и с использованием комплекса современного оборудования, включающего ЯМР-спектрометры Bruker DRX 500, Agilent DD2 400, масс-спектрометры Bruker Microflex LT и Bruker maXis Q-TOF (Bruker Daltonik), ИК-спектрометр Prestige-21-Shimadzu, хроматограф Knauer Smartline S2600, спектрофотометр Shimadzu UV-1800 UV/vis и спектрофотометр-спектрофлуориметр Synergy MX;

**теория** построена на достоверных, воспроизводимых экспериментальных и расчетных данных и согласуется с общими принципами органической химии;

**идея базируется** на анализе литературных данных по синтезу фотосенсибилизаторов и конъюгатов на их основе и на накопленном к настоящему времени на кафедре органической химии химического факультета ФГАОУ ВО ННГУ им. Н.И. Лобачевского опыте работы в области биологически активных природных соединений и их синтетических аналогов;

**использовано** сравнение авторских данных с накопленной в научной литературе информацией о методах синтеза и свойствах конъюгатов на основе порфириновых и бор-дипиррометеновых фотосенсибилизаторов с цитостатиками;

**установлено**, что результаты, полученные автором при изучении фотофизических и фотохимических свойств полученных конъюгатов на основе порфириновых и бор-дипиррометеновых фотосенсибилизаторов с цитостатиками, соответствуют общим принципам современной органической химии и согласуются с результатами, представленными в литературных источниках;

**использованы** современные методики сбора и обработки научной информации, включая поисковые системы SciFinder, Reaxys, PubMed, Scopus и Web of Science.

**Личный вклад соискателя** заключается в систематизации, анализе и обобщении литературных данных, осуществлении синтеза представленных в работе конъюгатов фотосенсибилизаторов и цитостатиков, анализе составов реакционных смесей и строения продуктов реакций, интерпретации экспериментальных данных. Подготовка материалов к публикации, а также написание статей по итогам исследований проводились автором совместно с научным руководителем при участии соавторов.

**В ходе защиты диссертации членами диссертационного совета критические замечания высказаны не были, соискателю были заданы следующие вопросы:** 1. В качестве одного из фотосенсибилизатора вы использовали порфириновый комплекс цинка, почему именно цинка, а,



например, не магния? Тем более что хлорофилл наверняка есть в виде готового препарата. 2. Откуда берется синглетный кислород? Вы фиксируете флуоресценцию, но это интеркомбинационный переход, тогда вы должны фиксировать фосфоресценцию. 3. К первому выводу: фоторасщепляемый линкер, а он у вас не расщепился? 4. Есть ли спектры поглощения конъюгатов и линкера? 5. Линкер расщепляется под действием какого света? Почему он здесь не расщепляется? 6. Вы пишете про двухфотонное поглощение, но у вас ведь даже источников света не было использовано, для того чтобы реализовать двухфотонные процессы? 7. Как происходит силилирование? Есть ли побочные продукты: однозамещенные, двухзамещенные? Образуются ли они одновременно и как вы их выделяете? 8. Почему не используете  $\text{TMSCl}$ ? 9. У вас есть гидроксильная группа и  $\text{NH}$ -группы в соединении 4, кремний может атаковать и их? 10. На 14 слайде используете  $\text{CuI}$ , на 17 слайде  $\text{CuSO}_4$ . Идет ли переметаллирование? 11. В методе ВЭЖХ у вас какой детектор используется? Сначала облучаете светом, потом пропускаете через детектор, как можете делать вывод о количественном образовании ваших соединений? 12. Планируете как-то доказать синергетическое действие этого конъюгата по сравнению с действием смеси компонентов? В литературе что известно на эту тему? 13. Можно ли линкер поменять? 14. Вопрос по поводу спектров испускания соединения 22: почему использовалась полоса возбуждения 480 нм? Флуоресценция, которая здесь наблюдается не несет какую-то практическую пользу. Было бы хорошо, если бы энергия шла не на испускание, а на фотохимию? 15. Выход синглетного кислорода тоже меряется при возбуждении на 480 нм? Какая длина волны используется? 16. Приводите спектр поглощения и эмиссии. Спектры возбуждения люминесценции вы делали? Как они соотносятся со спектрами поглощения? 17. Когда определяли железо, вы уверены, что один роданид ион в составе комплекса? У Вас, наверное, роданид ионов много, избыток? 18. Если в качестве линкера использовать эфир бензоина, он развалится? 19. В выводе пишете, что у вас происходит расщепление при облучении красным светом за столько-то минут. Это время зависит от интенсивности света. Без указания источника излучения такой вывод писать нехорошо. 20. Соединения 30 и 27 –

это продукты одной реакции, и они должны образовываться в эквимольных количествах. А судя по графику, они примерно 1:2. Как вы это объясните? Соискатель Кузьмина Н.С. аргументированно ответила на задаваемые ей в ходе заседания вопросы.

1. Наличие диамагнитного металла цинка способствует увеличению квантового выхода образования синглетного кислорода для такого комплекса.
2. При поглощении света молекулой фотосенсибилизатора происходит ее переход в возбужденное состояние, после чего она в этом возбужденном состоянии взаимодействует с триплетным кислородом, и он переходит в синглетный. Это конкурирующие процессы.
3. Сам по себе линкер фоторасщепляемый, а конъюгаты оказались не фоторасщепляемые.
4. Да, есть.
5. Линкер расщепляется под действием света с длиной волны 365 нм. По данным квантово-химических расчетов наличие сопряжения между о-нитробензильным линкером и порфириновым фрагментом мешает фоторасщеплению.
6. Была идея реализовать двухфотонную активацию, для этого ввели этинильный фрагмент между порфирином и линкером, чтобы сделать двухфотонное поглощение более эффективным для данного конъюгата. Поскольку данный конъюгат не расщепляется под действием однофотонного поглощения, нам не удалось применить и двухфотонное.
7. При использовании трет-бутилдифенилсилил хлорида в количестве 4.4 эквивалентов и избытка имидазола в данной реакции образуется продукт и тетразамещенный порфирин, их легко можно разделить при помощи колоночной хроматографии.
8. TMSCl не использовали, но использовали TBDMSCl, однако реакция проходит с низкими выходами.
9. Теоретически может.
10. В случае цинкового комплекса переметаллирования обычно не наблюдается.
11. В случае конъюгатов, поглощающих свет с длинами волн 500 и больше 600 нм, область детектирования ограничена до 500 нм, то есть смотрим по поглощению цитостатика.
12. У нас планируются эксперименты, где будет подвергаться облучению конъюгат, соответствующий гидроксилсодержащий BODIPY и отдельно цитостатик, мы планируем сравнить их цитотоксичность и посмотреть, не наблюдается ли там комбинированный эффект. В литературе и цитостатик, и фотосенсибилизатор работают, цитотоксичность конъюгата снижается.
13. Да, можно использовать другие

линкеры. 14. Выбирали такую полосу возбуждения, которая достаточно близко к максимуму поглощения соединений. Это конкурирующие процессы. Видно, что флуоресценция соединений с бромом и йодом небольшая, при этом благодаря наличию тяжелых атомов квантовые выходы фотораспада увеличиваются. 15. Нет, при облучении зеленым светом. 530 нм. 16. Спектры возбуждения снимались, однако в презентации не приведены. 17. Под действием света из одной молекулы происходит выделение одного роданид иона. К этому раствору добавляется нитрат железа, т.е. в недостатке роданид ионов. 18. Это необходимо протестировать. 19. Параметры источников света, кроме длины волны, к сожалению, здесь не приведены. 20. Гидроксилсодержащий BODIPY подвергается еще и фотодеградации в процессе облучения, в то время как производное кабозантиниба достаточно устойчиво, поэтому производного кабозантиниба образуется несколько больше, чем гидроксилсодержащего BODIPY. Опыт повторяли 3 раза.

На заседании **14 марта 2025 г.** диссертационный совет постановил: за разработку новых подходов к синтезу конъюгатов порфириновых и бордипиррометеновых фотосенсибилизаторов с цитостатиками, **присудить Кузьминой Наталье Сергеевне ученую степень кандидата химических наук.**

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве **14** человек, из них **3** докторов наук по специальности 1.4.3. – Органическая химия, участвующих в заседании, из **19** человек, входящих в состав совета, дополнительно введены на разовую защиту **0** чел., проголосовали за – **14** против – **0**, недействительных бюллетеней – **0**.

Заместитель председателя  
диссертационного совета



Ученый секретарь  
диссертационного совета

Федюшкин Игорь Леонидович

Замышляева Ольга Георгиевна

14 марта 2025 г.