

Отзыв

научного руководителя на диссертационную работу Н.С. Кузьминой «Конъюгаты порфириновых и бор-дипиррометеновых фотосенсибилизаторов с цитостатиками: синтез и фотофизические свойства», представленную на соискание учёной степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия (химические науки)

Кузьмина Наталья Сергеевна, 1995 г.р., в 2019 г. окончила магистратуру химического факультета Нижегородского государственного университета им. Н.И. Лобачевского по направлению подготовки 04.04.01 – Химия. С 2019 по 2023 год обучалась очной аспирантуре на кафедре органической химии химического факультета по специальности 1.4.3. Органическая химия (диплом выдан 02.10.2023).

Диссертационная работа Н.С. Кузьминой посвящена созданию новых конъюгатов на основе фотосенсибилизаторов и различных цитотоксических агентов (комбретастатин А-4, *Woc-seco*-СВІ и производное кабозантиниба), способных к фотоконтролируемому высвобождению активной формы цитостатика, для использования в фотодинамической и таргетной терапии опухолевых заболеваний. Необходимость синтеза подобных соединений связана с недостаточно высокой терапевтической активностью современных фотоактивных агентов, поскольку последние не имеют собственного цитотоксического действия в темновых условиях, что не позволяет фотосенсибилизатору уничтожать опухолевые клетки вне области светового облучения. В связи с этим в последние десятилетия активно развивается концепция по созданию конъюгатов фотосенсибилизаторов, где фотосенсибилизирующий фрагмент объединяется с различными химиотерапевтическими молекулами. Такое связывание позволяет увеличить общую терапевтическую активность подобных агентов за счет собственного противоопухолевого действия химиотерапевтической части. При этом значительное увеличение молекулярной массы конъюгата, содержащего цитостатик, оказывает влияние на биодоступность и распределение гибридного соединения в живых системах. Результатом может быть сниженная активность терапевтического агента в отношении опухолевых клеток. В последнее десятилетие создаются пролекарства, высвобождающие активный цитостатик с помощью света. Использование светового потока позволяет контролируемо проводить высвобождение активной формы цитостатика. Объединение двух концепций для создания конъюгата фотосенсибилизатора, связанного с химиотерапевтическим агентом с помощью фоточувствительной группы, позволит повысить эффективность противоопухолевой терапии. Связи с этим, научная работа Н.С. Кузьминой является актуальным исследованием.

В соответствии с поставленными задачами Н.С. Кузьминой был синтезирован ряд конъюгированных молекул, на основе цинкового комплекса порфирина и *транс*-комбретастатина А-4, соединенных *о*-нитробензильным линкером. В ходе работы на основании проведенных квантово-химических расчетов установлено влияние типа связывания порфирина с *транс*-СА-4 посредством *о*-нитробензильного линкера на возможность фоторасщепления конъюгата. В работе Н.С. Кузьминой также разработан метод синтеза конъюгированных соединений на основе фотосенсибилизатора BODIPY и цитостатиков *Вос-seso*-СВІ и производного кабозантиниба, соединенных между собой карбонатной связью, способных высвобождать цитостатик при облучении светом ($\lambda=510$ и 640 нм). Для полученных конъюгатов определены фотофизические параметры – спектры поглощения, испускания, квантовые выходы флуоресценции, фотовыгорания и образования синглетного кислорода. Для синтезированной серии конъюгатов на основе BODIPY и *Вос-seso*-СВІ и производного кабозантиниба изучен процесс фоторасщепления при облучении светом.

Н.С. Кузьминой был проработан большой объем научной и патентной литературы по теме диссертационной работы, изучены известные научные концепции и подходы, развиваемые в данном направлении. В ходе исследований Н.С. Кузьмина освоила сложные многостадийные методы синтеза конъюгированных молекул на основе фотосенсибилизаторов. Н.С. Кузьмина владеет всеми современными физико-химическими методами анализа органических соединений (ЯМР- и ИК- спектроскопия, масс-спектрометрия), а также методами очистки и выделения органических производных с применением колоночной хроматографии и ВЭЖХ.

По материалам диссертации опубликовано 3 статьи в международных журналах, входящих в перечень ВАК и индексируемых в международных информационно-аналитических системах научного цитирования WOS и Scopus.

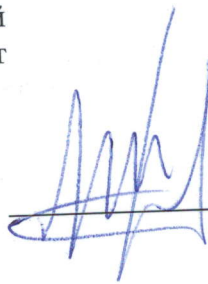
По теме диссертационного исследования Н.С. Кузьминой опубликован ряд работ в виде тезисов докладов на конференциях различного уровня. Международные конференции: VII Северо-Кавказский симпозиум по органической химии (NCOCS-2024) (РФ, г. Ставрополь, 2024); XV Международная конференция «Синтез и применение порфиринов и их аналогов» (ICPC-15) (РФ, г. Иваново, 2024); Международная конференция по химии «Байкальские чтения-2023» (РФ, г. Иркутск, 2023); XXVI Международная научная конференция студентов, аспирантов и молодых ученых «Перспектива – 2023» (РФ, п. Эльбрус, 2023); XXIII Международная научно-практической конференции студентов и молодых ученых «Химия и химическая технология в XXI веке» (РФ, г. Томск, 2023); 6-й

Северо-Кавказский симпозиум по органической химии (NCOCS-2022) (РФ, г. Ставрополь, 2022); XXIII Международная научно-практической конференции студентов и молодых ученых «Химия и химическая технология в XXI веке» (РФ, г. Томск, 2022); XII International Conference on Chemistry for Young Scientists (РФ, г. Санкт-Петербург, 2021). Всероссийские: 6-ая Российская конференция по медицинской химии (РФ, г. Нижний Новгород, 2024); XXVII Всероссийская конференция молодых ученых-химиков (с международным участием) (РФ, г. Нижний Новгород, 2024); Всероссийская конференция с международным участием «Современные проблемы фотобиологии и биофотоники» (РФ, г. Нижний Новгород, 2024); Всероссийская конференция с международным участием «Идеи и наследие А. Е. Фаворского в органической химии» (РФ, г. Санкт-Петербург, 2023); XXVI Всероссийская конференция молодых ученых-химиков (с международным участием) (РФ, г. Нижний Новгород, 2023); XXII Всероссийская конференция молодых учёных-химиков (с международным участием) (РФ, г. Нижний Новгород, 2019).

Считаю, что диссертационная работа «Конъюгаты порфириновых и бор-дипиррометеновых фотосенсибилизаторов с цитостатиками: синтез и фотофизические свойства» по объёму и содержанию отвечает всем требованиям, предъявляемым к кандидатской диссертации, отличается актуальностью и новизной научных результатов, и ее автор Кузьмина Наталья Сергеевна, заслуживает присуждения учёной степени кандидата наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

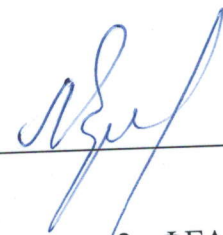
Научный руководитель: д.х.н. (02.00.03 – органическая химия), заведующий кафедрой органической химии ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н. И. Лобачевского», профессор РАН

24 декабря 2024 г.

 /Фёдоров А. Ю.

Подпись Фёдорова А.Ю. заверяю
учёный секретарь
«Национальный исследовательский
Нижегородский государственный университет
им. Н.И. Лобачевского»



 /Черноморская Л.Ю.

Контактная информация:
603950, г. Нижний Новгород, пр. Гагарина 23, корп. 2, ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского».
Фёдоров Алексей Юрьевич e-mail afedorovnn@yandex.ru, тел. +7(831)462-32-32