

## ОТЗЫВ

На автореферат диссертации **Захарко Марины Александровны**  
«Разработка флуорофоров на основе производных 1,8-нафталимида для  
комбинированной флуоресцентной диагностики и фотодинамической терапии» на  
соискание ученой степени кандидата химических наук по специальностям 02.00.03 –  
органическая химия и 02.00.04 – физическая химия.

Диссертационная работа Захарко Марины Александровны, посвящена актуальной и практически важной проблеме современной органической и физической химии: синтезу и изучению свойств, в том числе биологической активности *in vitro* и *in vivo*, новых соединений для комбинированной и флуоресцентной диагностики онкологических заболеваний. Фотодинамическая терапия в настоящее время является одним из наиболее щадящих и эффективных методов лечения ряда онкологических заболеваний.

В работе разработаны методы синтеза новых соединений-флуорофоров - производных 4-стирил- и 4-пиразолинил-1,8-нафталимида, содержащих азидные группы в алифатических заместителях, которые могут быть использованы для получения конъюгатов с фотосенсибилизатором пропаргилбактериохлорином путем диполярного циклоприсоединения. Всего было синтезировано 7 таких соединений, для 5 из которых приготовлены конъюгаты с бактериохлорином. Получены гибридные апконверсионные наночастицы  $\text{NaYF}_4$ , допированные ионами иттербия, эрбия и туллия. Поверхность этих частиц модифицирована синтезированными флуорофором и сенсбилизаторами.

Для синтезированных конъюгатов, а также для исходных соединений для их получения определены спектры поглощения и флуоресценции, на основе которых сделан вывод о наличии в ряде случаев внутримолекулярного переноса энергии за счет быстрого безызлучательного перехода. Установлено, что N-бутил-4-стирилнафталимида в растворителях высокой полярности при фотовозбуждении образуют скрученные состояния с внутримолекулярным переносом заряда (TICT), для которых возможна излучательная дезактивация. На основе полученных спектров вычислено характеристичное время процесса перехода фотосенсибилизатора в возбужденное состояние, позволяющее сделать предположение о направлении этого переноса, вычислены значения константы скорости RET-процесса и его эффективность. Для оценки эффективности внутримолекулярного переноса энергии также выполнены теоретические расчеты в том числе для конъюгатов в присутствии кислорода. С помощью химических ловушек определены квантовые выходы генерации синглетного кислорода синтезированными фотосенсибилизаторами.

Для исходного пропаргилбактериохлорина и трех наиболее перспективных по флуоресцентным характеристикам конъюгатов показана удовлетворительная фотодинамическая активность по отношению к опухолевым клеткам мышей *in vitro* и *in vivo*, сопоставимая с характеристиками препарата, успешно прошедшего доклинические испытания. Кроме того, один из синтезированных конъюгатов проявляет высокую фотодинамическую активность по отношению к клеткам аденокарциномы легких человека и не является токсичным без фотосенсибилизации. На этом примере показано, что перенос энергии с нафталиimidного флуорофора на фотосенсибилизатор происходит и внутри клеток. Показано, что введение флуорофора в фотосенсибилизатор снижает фотодинамическую активность последнего, однако флуоресцентный отклик нафталиimidного фрагмента, проявляющийся в результате разрушения бактериохлорина под действием

синглетного кислорода, может быть использован для подбора оптимальных значений мощности и дозы облучения для терапии. Для модифицированных апконверсионных наночастиц показана возможность их применения для диагностики при инфракрасном облучении объекта.

Полученные результаты являются новыми. Выводы диссертационной работы являются достоверными и обоснованными. По реферату нет существенных замечаний.

В реферате хотелось бы видеть спектр флуоресценции модифицированных апконверсионных наночастиц при облучении светом с длиной волны 880 нм, поскольку именно такой вариант облучения предлагается для практического применения.

Основные результаты диссертационной работы опубликованы в 8 статьях в рецензируемых российских и международных научных журналах, рекомендованных ВАК. Работа апробирована на российских и международных научных конференциях.

На основании вышеизложенного можно заключить, что по своей актуальности, новизне, объему и достигнутым результатам диссертационная работа Захарко М.А. отвечает требованиям, установленным «Положением о присуждении ученых степеней», утвержденном постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842, и является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований с применением методик современной физической и органической химии синтезированы и охарактеризованы новые флуорофоры на основе нафталимида, а также вещества-тераносттики, которые могут быть использованы в фотодинамической терапии рака. Автор работы, Захарко Марина Александровна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальностям 02.00.03 – органическая химия и 02.00.04 – физическая химия.

Профессор кафедры физической химии Химического института им. А.М. Бутлерова ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», доктор химических наук (02.00.04 – физическая химия), профессор

420008, Казань,  
ул. Кремлевская, 18  
vgorbatc@kpfu.ru  
Тел. (843)2337309

Горбачук Валерий Виленович

25.10.2019

