

ОТЗЫВ

официального оппонента Грачева Михаила Константиновича
на диссертационную работу Петрова Ростислава Александровича
**«Дизайн и синтез конъюгатов лигандов асиалогликопротеинового
рецептора с противоопухолевыми препаратами для направленной
доставки в клетки печени»**, представленную на соискание ученой степени
кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая
химия.

Разработка путей синтеза новых представителей лекарственных средств для химиотерапии онкологических заболеваний уже на протяжении многих лет остается одним из приоритетных направлений современной органической и фармакологической химии. В этом направлении в последние годы особое внимание обращено на адресную доставку лекарственных средств (*targeted site delivery*), что во многих случаях позволяет достичь значительно большей эффективности при минимальном повреждении здоровых клеток. Последнее обстоятельство имеет огромное значение при лечении онкологических заболеваний, где предъявляются особые требования к доставке и избирательному действию лекарственного соединения. Среди лекарств отметим такие важные и широко используемые противоопухолевые препараты как *доксорубицин*, *наклитаксель*, *метотрексат* и некоторый другие. Представленная работа как раз и относится к такому направлению адресной доставки в гепатоциты, где удобной мишенью является асиалогликопротеиновый рецептор (ASGP-R). Действительно, как справедливо об этом указывает соискатель, такой рецептор должен обладать высокой селективностью по отношению к производным галактозы, высокой концентрацией рецепторов на поверхности гепатоцита и рядом других достоинств. Однако, не смотря на то, что в литературе в плане адресной доставки лекарств в клетки печени сделано достаточно много, например,

доставка с помощью липосом, мицелл, наночастиц, всем им присущи определенные недостатки, что в итоге требует новых подходов и новой фармацевтической стратегии. В этом плане могут представлять определенный интерес низкомолекулярные структуры для адресной доставки при помощи ASGP-R. Поэтому общая задача, поставленная Петровым Р.С., – синтез и исследование биологической активности новых структурных типов низкомолекулярных систем адресной доставки, представляющих собой ковалентные конъюгаты лекарственных препаратов с новыми лигандами асиалогликопротеинового рецептора на основе замещенных производных N-ацетилгалактозамина, является **актуальной** и имеющей важное **практическое значение**.

Представленная диссертация построена по классической схеме и включает Введение, где четко обозначены актуальность, цели работы, научная новизна, практическая значимость, сформулирован личный вклад соискателя и ряд других данных, дающих полное представление об области и конкретных направлениях последующих исследований Петрова Р.А.. Далее следует обзор литературы, обсуждение собственных результатов, выводы, экспериментальная часть и список литературы. В целом, для экспериментальных работ, выполненных в области органической химии, такую структуру диссертации можно считать оптимальной.

Литературный обзор достаточно объемный (36 стр.) и содержит все необходимые данные, относящиеся к данному исследованию. Он логично начинается с анализа общих литературных данных по направленному (адресному) транспорту лекарственного соединения в заданную область организма, органа или клетки, где соискатель вполне разумно останавливается на своем выборе: низкомолекулярные средства доставки, как состоящие из терапевтического агента, лиганда (обеспечивает взаимодействие с мишенью) и соединяющего их линкера. Последующие разделы (2.2.1. – 2.2.3.) подробно обсуждают роль каждого фрагмента в

адресной доставке. Очень привлекательным выглядит набор терапевтических агентов противоопухолевого действия с обоснованием мест привязки к линкеру. Другой структурный элемент – линкер, обеспечивающий пространственное разделение лекарственного соединения и адресного фрагмента, не должен затруднять высвобождение лекарственного соединения и это хорошо обсуждается соискателем на стр. 10 – 18. Что касается рецептора, то здесь, исходя из задач диссертационной работы, выбран асиалогликопротеиновый рецептор (ASGP-R), как первый клеточный лектиновый поверхностный рецептор, который распознает десиаилированные гликопротеины с D-галактозой или N-ацетилгалактозамином в качестве концевых групп. Особое внимание уделено ди- и триантенарным лигандам, как наиболее аффинным по отношению к соответствующим рецепторам. Хочется особо подчеркнуть, что соискателю удалось хорошо разобраться в довольно разноплановых работах и представить их в выгодном для себя свете. В целом литературный обзор дает правильное представление об успехах и проблемах в этой области, включает вполне достаточное количество литературных ссылок (около 80), причем главным образом 5 – 10-и летней давности (!), удачно иллюстрирован и, главное, подготавливает читателя к последующему обсуждению собственных экспериментальных результатов.

Центральная часть работы – Обсуждение результатов – разумно начинается с четкой формулировки и создания общего плана предстоящего экспериментального исследования. Сначала четко обосновывается выбор фрагментов, отвечающих за связывание (раздел 3.1.), - это два производных N-ацетилгалактозамина, которые обладают хорошей аффинностью и находящиеся на триантенарном лиганде. Преимущества такого подходы были хорошо представлены ещё в литературном обзоре. Выбор терапевтических агентов (раздел 3.2.) (*метотерксат*, *доксорубицин*, *наклитаксел* и *рибавирин*) обусловлен их высокой противоопухолевой активностью (*рибавирин* – противовирусным действием) и наличием

активных функциональных групп для последующего конъюгирования с лигандами ASGP-R. Следующие разделы 3.3. – 3.6. посвящены конкретным синтезам упомянутых производных N-ацетигалактозамина, синтезу фрагментов, отвечающих за связывание путем [3+2] азид-алкинового циклоприсоединения и синтезу модельных и целевых триантеннарных лигандов ASGP-R. Следует отметить тщательность подхода соискателя к решению этих, достаточно сложных, задач и то, что лиганды **28** и **29** показали высокую аффинность к рецептору, но при этом, из-за сложности их синтеза, было логично решено апробировать методики синтеза конъюгатов с лекарственными соединениями на более простых моделях, причем, как пишет соискатель, с лекарственным средством в качестве точки ветвления. Это все подробно объяснено на стр. 57 и на схемах в разделах 3.7.1. – 3.7.4. Следует отметить, что в синтетическом плане эта часть работы наиболее сложная и соискатель с ней надежно и убедительно справился. И строение достаточно сложных полученных соединений (например, **46 – 48**, **50 – 52** и др.) не вызывает сомнений. Завершает главу обсуждений результатов довольно скромный раздел 3.8., посвященный исследованию цитотоксичности конъюгатов *рибавирина*, *метотрексата*, *доксорубицина* и *наклитакселя*, где показано, что они не проявляют высокой цитотоксичности и сделано предположение о снижении общей системной токсичности при противоопухолевом действии.

В экспериментальной части диссертации (Глава 3) приведены все необходимые данные для синтеза целевых соединений, так что при желании они могут быть надежно воспроизведены. Представленные синтезы соединений являются достаточно сложными и потребовали известного мастерства соискателя. Хочется отметить, что в экспериментальной части при каждой методике приведена структурная формула синтезируемого соединения, что очень удобно для чтения и анализа работы.

В целом работа выполнена на самом высоком экспериментальном уровне с привлечением современных инструментальных методов исследования, например, различных вариантов спектроскопии ЯМР на ядрах ^1H и ^{13}C , масс-спектрометрии MALDI-TOF, рентгеноструктурного анализа и флуориметрии. Выводы логично вытекают из представленных результатов работы, а приведенные публикации (индексируемые в базе данных Web of Science, Scopus и РИНЦ) подтверждают уровень полученных результатов. **Автореферат полностью отражает основное содержание диссертации. Достоверность и новизна выдвинутых научных положений, выводов и рекомендаций не вызывают сомнений.**

Рецензируемая работа лишена серьезных недостатков. Тем не менее, можно сделать ряд критических замечаний, не носящих принципиального характера. Так, в рамках данной работы не были получены конъюгаты триантеннарных лигандов с лекарственными препаратами, как заключительный этап исследования этих перспективных средств доставки. В тексте автор иногда смешивает понятия «лекарственное соединение», «лекарственное средство», «лекарственный препарат» (например, на стр. 10: «свободный лекарственный препарат»; на стр. 41: «использование лекарственного препарата в точке ветвления!»?). Не очень понятно преимущество «триантеннарной структуры лигандов» перед «тривалентной структурой». Раздел 3.8. назван очень широко: «Биологические исследования конъюгатов терапевтических агентов с лигандами ASGP-R», тогда как на самом деле изучена только цитотоксичность и хотелось бы подробнее узнать о конкретном противоопухолевом действии. На стр. 2, 42, 54, 80, 83, 85, 89, 90 имеются несущественные опечатки.

Общий вывод по работе однозначен. Проведенное исследование на тему «Дизайн и синтез конъюгатов лигандов асиалогликопротеинового рецептора с противоопухолевыми препаратами для направленной доставки в клетки печени» представляет собой **завершенную научно-**

квалификационную работу, в которой впервые реализована стратегия использования терапевтического агента в качестве точки ветвления для лигандов асиалогликопротеинового рецептора и впервые, в рамках заявленной стратегии «лекарственный препарат как точка ветвления лигандов ASGP-R», получены новые низкомолекулярные средства адресной доставки.

Практическая значимость проведенного исследования заключается в том, что разработаны пути синтеза новых высокоэффективных триантенарных лигандов асиалогликопротеинового рецептора на основе производных N-ацетилгалактозамина. Обнаружено, что полученные триантенарные лиганды обладают хорошей аффинностью к ASGP-R, а введение линкера практически не влияет на значение констант диссоциации. Работа Петрова Р.А. представляет интерес для исследований в различных областях органической, биоорганической, фармакологической химии, тонком органическом синтезе и ряде других междисциплинарных направлениях. **Все исследования выполнены лично автором или при его непосредственном участии.** Представленная работа на тему «Дизайн и синтез конъюгатов лигандов асиалогликопротеинового рецептора с противоопухолевыми препаратами для направленной доставки в клетки печени» отвечает требованиям установленным Московским государственным университетом имени М.В. Ломоносова к работам подобного рода, по тематике, методам исследования и предложенным новым научным положениям соответствует паспорту специальности 02.00.03 – Органическая химия в части п.1 «Выделение и очистка новых соединений», п.3 «Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул» и п.8 «Моделирование структур и свойств биологически активных веществ». Диссертационное исследование по актуальности, новизне и практической значимости **полностью отвечает критериям**, определенным пп. 2.1-2.5 Положения о присуждении ученых степеней в Московском государственном университете имени М.В.

Ломоносова, а также оформлена, согласно положениям №5,6 Положения о диссертационном совете Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова., а его автор, Петров Ростислав Александрович, **заслуживает присуждения ему учёной степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 «Органическая химия».**

Заведующий кафедрой органической химии
Института биологии и химии федерального
государственного бюджетного образовательного
учреждения высшего образования «Московский
педагогический государственный университет»
д.х.н., профессор



Грачев Михаил Константинович

22 октября 2018г.

119991, г.Москва, Малая Пироговская ул., д.1, стр.1, ГСП-1,

тел: 

