

## ОТЗЫВ

официального оппонента Злотина Сергея Григорьевича  
на диссертационную работу **Петрова Ростислава Александровича** на тему  
«Дизайн и синтез конъюгатов лигандов асиалогликопротеинового рецептора с  
противоопухолевыми препаратами для направленной доставки в клетки печени»  
по специальности 02.00.03 – Органическая химия

### **Актуальность темы работы.**

Разработка средств адресной доставки лекарств является актуальной задачей органической и медицинской химии. Такой подход имеет ряд преимуществ: он позволяет улучшить фармакологический профиль, локализовать терапевтические агенты в целевой ткани, органе или клетке, повысить терапевтический индекс и эффективность лекарственных препаратов за счет увеличения его действенной концентрации и снижения общего содержания в организме. Однако большинство созданных к настоящему времени высокомолекулярных систем адресной доставки, имеют недостатки. К ним относятся: низкая растворимость модифицированных препаратов, сложность проникновения через клеточные мембраны и стенки сосудов, неустойчивость в плазме крови и некоторые другие. В то же время другое направление, основанное на синтезе низкомолекулярных ковалентных конъюгатов лекарственных препаратов, пока находится на стадии становления и развития и требует дополнительных исследований. Таким образом, диссертационная работа Р.А. Петрова, посвященная «сборке» низкомолекулярных систем, обеспечивающих адресную доставку противоопухолевых и противовирусных препаратов в клетки печени, онкологические и вирусные заболевания которой являются серьезной проблемой современного общества, несомненно, является научно обоснованной и актуальной.

**Общая структура работы.** Работа состоит из шести разделов: введения, обзора литературы на тему «Средства адресной доставки лекарственных препаратов в клетки печени», главы обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка цитируемой литературы. Работа изложена на 121 странице машинописного текста и включает 51 рисунок, 7 таблиц и список цитируемой литературы из 123 наименований

**Обзор литературы**, содержащий ссылки на 84 публикации, посвящен средствам адресной доставки лекарственных препаратов в клетки печени. В нем подробно рассмотрены перспективы развития адресной доставки как направления органической и медицинской химии, недостатки высокомолекулярных средств адресной доставки и преимущества низкомолекулярных средств. Особое внимание уделено основным принципам построения низкомолекулярных средств доставки и их основным элементам, асиалогликопротеиновому рецептору, как оптимальной мишени для направленной доставки в гепатоциты, и его лигандам, представленным в литературе. Сформулированы критерии структуры, обеспечивающей лигандам эффективное связывание с рецептором. Помимо этого тщательно рассмотрены существующие в современной литературе примеры низкомолекулярных средств адресной доставки с помощью лигандов, комплементарных асиалогликопротеиновому рецептору. Обзор носит аналитический характер и может послужить основой для обзорной статьи на эту тему.

#### **Новизна проведенных исследований и полученных результатов.**

На основе медь-катализируемых реакций 1,3-диполярного циклоприсоединения интермедиатов, содержащих алкиновые и азидные структурные фрагменты, автор разработал новые структурные типы триантенарных производных N-ацетилгалактозамина, которые имеют значительно более высокое сродство к асиалогликопротеиновому рецептору ASGP-R (образующиеся комплексы имеют на 5-6 порядков меньшую константу диссоциации), чем нативный N-ацетилгалактозаминный лиганд.

Другим важным элементом научной новизны работы является предложенный диссертантом подход к созданию лекарственных форм, содержащих комплементарный ASGP-R лиганд, основанный на использовании самого лекарственного препарата как центра разветвления. Хотя полученные таким путем гибридные молекулы уступали по цитотоксичности не модифицированным препаратам, они были способны проникать в опухолевые клетки и накапливаться в них, не высвобождая активный препарат. Обнаруженный эффект может быть использован в дальнейшем для создания противовирусных и противораковых лекарств пролонгированного действия, характеризующихся пониженной системной токсичностью.



## **Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов, рекомендаций и заключений**

Диссертантом проделан значительный объем синтетической и аналитической работы. Во многих случаях химические эксперименты приходилось проводить с использованием очень малых загрузок реагентов (< 10 мг). Тем не менее, автору удалось выделить и надежно охарактеризовать полученные соединения, что говорит о его экспериментальном мастерстве и высокой научной квалификации. Для идентификации новых соединений автор грамотно применил комплекс физико-химических методов анализа:  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  ЯМР-спектроскопии, масс-спектрометрии MALDI-TOF и высокого разрешения. Данные о цитотоксичности синтезированных конъюгатов были получены с помощью стандартного MTS теста на клеточной линии человека HepG2 и не вызывают сомнений. Локализация конъюгатов в клетках-мишенях определялась с помощью современного метода флуоресцентной микроскопии, адекватного поставленным задачам. Таким образом, все полученные результаты являются достоверными, а выдвинутые на их основе научные положения и сделанные выводы обоснованными.

### **Значимость результатов, полученных в работе, для науки и практики.**

Научная значимость диссертационной работы состоит в том, что автору удалось разработать достаточно простые синтетические схемы, позволившие осуществить синтез новых разветвленных триантеннарных лигандов асиалогликопротеинового рецептора, содержащих структурный фрагмент N-ацетилгалактозамина. Некоторые из полученных результатов полезны для специалистов в области химии углеводов. В частности оптимизация методики селективного тозилирования производных N-ацетилгалактозамина по шестому положению, может значительно облегчить селективный синтез функционально замещенных соединений этого ряда. Важное значение имеет также обнаружение методом поверхностного плазмонного резонанса исключительно высокой аффинности триантеннарных лигандов к рецепторам ASGP-R, позволяющей планировать перспективные направления дальнейших исследований в этой области.

В практическом плане, полученные результаты могут привести к созданию новых средств адресной доставки гибридных противовирусных и противоопухолевых

препаратов к пораженным участкам печени и новых эффективных способов лечения онкологических и вирусных заболеваний этого жизненно важного органа.

### **Общая характеристика работы**

В целом, диссертационная работа Р.А. Петрова представляет собой значительное по объему исследование в актуальной области органической и медицинской химии. Результаты работы имеют научное и практическое значение. Они опубликованы в 3 статьях в научных журналах, индексируемых в базах данных Web of Science, Scopus и РИНЦ и рекомендованных диссертационным советом МГУ, прошли апробацию на российских и международных научных конференциях (10 тезисов докладов).

Таким образом, на основании анализа текста работы и публикаций автора можно сделать вывод о том, что **цель** работы, сформулированная в постановочной части, автором **достигнута**, а сопутствующие ей **задачи выполнены**. Представленные в работе **научные положения, выводы и рекомендации** являются обоснованными. Автореферат и публикации **отражают** основное содержание диссертации.

### **Замечания**

По работе могут быть сделаны следующие замечания, не носящие принципиального характера:

1. Не совсем понятно, почему автор, имея в своих руках содержащие азидные группы линкеры **28** и **29**, ответственные за связывание с рецепторами, и производные медпрепаратов рибавирин, метотрексат, доксорубицин и паклитаксел, модифицированные терминальными алкиновыми фрагментами, не попытался их «сшить» с помощью азид-ацетиленовой «клик»-реакции и, вместо этого, приступил к получению «упрощенных» конъюгатов.
2. Для новых соединений **21**, **22**, **28**, **29**, **31**, **34-44**, **46-52** в диссертации не приведены спектры  $^{13}\text{C}$  ЯМР.
3. Для полученных конъюгатов лигандов ASGP-R с противовирусным препаратом «Рибавирином» была исследована цитотоксичность, однако исследования активности конъюгатов *in vitro* как противовирусных агентов проведены не были.



4. В работе имеются ошибки и опечатки. В частности, неправильно указано положение ветвления лиганда на рис. 37. Одно и то же соединение имеет на схеме (стр. 45) номер 2, а на рис. 42 – номер 3.

**Заключение по диссертационной работе в целом.** Указанные замечания не умаляют значимости диссертационного исследования. Диссертация отвечает требованиям, установленным Московским государственным университетом имени М.В. Ломоносова. Содержание диссертации соответствует паспорту специальности 02.00.03 - «органическая химия» (по химическим наукам) и критериям, определенным пп. 2.1-2.5 Положения о присуждении ученых степеней в Московском государственном университете имени М.В. Ломоносова. Она оформлена согласно положениям №5,6 Положения о диссертационном совете Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова.

Таким образом, соискатель Петров Ростислав Александрович заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 - «органическая химия»

**Официальный оппонент:**

профессор, доктор химических наук,  
заведующий лабораторией тонкого органического  
синтеза им. И.Н. Назарова Института органической  
химии им. Н.Д. Зелинского РАН

 Злотин С.Г.

Контактные данные:

Тел.: 

E-mail: 

Специальность, по которой официальным  
оппонентом защищена диссертация

02.00.03 - «органическая химия»

Адрес официального места работы:

119991, г. Москва, Ленинский проспект, 47

Подпись Злотина С.Г. удостоверяется 

Ученый секретарь ИОХ РАН

Кандидат химических наук

Коршевец И.К.