

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации **Маклаковой Светланы Юрьевны «Лиганды асиалогликопротеинового рецептора и конъюгаты на их основе с терапевтическими и диагностическими агентами»**, представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук в диссертационный совет МГУ.02.01 на базе Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова по специальности 02.00.03 - «органическая химия»

Работа Маклаковой С.Ю. посвящена синтезу новых типов лигандов асиалогликопротеинового рецептора и разработке методов получения конъюгатов на их основе с терапевтическими и диагностическими агентами.

В настоящее время одним из перспективных и бурно развивающихся направлений биофармации является разработка методов адресной доставки лекарственных средств, суть которой состоит в том, что либо сама фармацевтическая субстанция, либо, что встречается чаще, средство ее доставки (вектор, контейнер) модифицируются молекулами, узнающими рецепторы на клетках-мишенях. Присутствие распознающих молекул на поверхности вектора позволяет ему сконцентрироваться в заданной терапевтической области (опухоли, очаге воспаления, около зоны ишемии и т. д.) и доставить туда лекарственное средство. В отличие от обычного введения лекарственного средства и его распространения по всему организму, направленная доставка позволяет снизить дозу вводимого действующего вещества и минимизировать его воздействие на другие клетки (снижение побочного действия). Это весьма актуально при лечении онкологических заболеваний, так как все противоопухолевые препараты являются высокотоксичными и не всегда обладают селективным действием. Поэтому актуальность данного научного исследования, не вызывает сомнений.

Асиалогликопротеиновый рецептор (ASGPr) экспрессируется на поверхности перипортальных гепатоцитов и его основной физиологической функцией является связывание гликопротеинов сыворотки крови (особенно с галактозой или N-ацетилгалактозой на конце) с последующим эндоцитозом. ASGPr является одной из наиболее перспективных мишеней для адресной доставки лекарственных средств в клетки печени, так как он способен переносить макромолекулы через клеточную мембрану. Поэтому выбор диссертантом цели и объектов исследования (синтез лигандов ASGPr на основе N-ацетилгалактозамина и изомерных им соединений на основе N-ацетилглюкозамина; синтез лигандов ASGPr на основе 3-гидроксихинолин-4-карбоновых кислот) является научнообоснованным и практически значимым.

В работе представлены результаты исследований по разработке синтетического подхода к лигандам ASGPr на основе N-ацетилгалактозамина и их изомерам на основе N-ацетилглюкозамина, содержащим азидогруппу; по поиску новых классов низкомолекулярных органических соединений, способных связываться с асиалогликопротеиновым рецептором, разработке методов получения предложенных структур; синтезу конъюгатов полученных в работе лигандов с противоопухолевым препаратом паклитакселом и флуоресцентным красителем sulfo-Cy5 при помощи медь-катализируемого циклоприсоединения азидов к ацетиленам; и *in vitro* и *in vivo* исследований биологических свойств полученных конъюгатов.

Диссертационная работа выполнена на высоком научном уровне. При прочтении автореферата замечаний нет.

Материал диссертационного исследования опубликован в виде 3 статей в российских и международных научных изданиях, индексируемых международными базами данных (Web of Science, Scopus), хорошо апробирован на конференциях международного и всероссийского уровня. В целом, диссертационная работа «Лиганды асиалогликопротеинового рецептора и конъюгаты на их основе с терапевтическими и диагностическими агентами», является научно-квалификационной работой, которая по

своей актуальности и новизне, уровню решения поставленных задач, достоверности, теоретической и практической значимости полученных результатов полностью соответствует требованиям, установленным Московским государственным университетом имени М.В. Ломоносова к работам подобного рода. Содержание диссертации соответствует паспорту специальности 02.00.03 - «органическая химия» (по химическим наукам), а также 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.

Таким образом, соискатель Маклакова Светлана Юрьевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 - «органическая химия».

Дата оформления отзыва: 28.11.2018

Директор института,
доктор химических наук
(02.00.03 - «органическая химия»)



Андрей Викторович Иванов

Старший научный сотрудник
группы фармацевтической разработки,
кандидат фармацевтических наук
(14.04.01 - «технология получения лекарств»)
(14.04.02 - «фармацевтическая химия, фармакогнозия»)

Яна Антоновна Костыро

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского Сибирского отделения Российской академии наук
Адрес: 664033, г. Иркутск, ул. Фаворского, д. 1
Телефон: (3952) 42-44-11, 51-14-31; Факс: (3952) 41-93-46
E-mail: irk_inst_chem@irioch.irk.ru



ПОДПИСЬ ЗАВЕРЯЮ
Исполнительный директор ИИХ СО РАН
(Ф.И.О.)

Мазинкина С.А.