

## **О Т З Ы В**

**официального оппонента о диссертации  
на соискание ученой степени кандидата химических наук  
Мачулкина Алексея Эдуардовича  
на тему: «Синтез конъюгатов противоопухолевых препаратов  
с производными мочевины»  
по специальности 02.00.03 – органическая химия**

Диссертационная работа Мачулкина Алексея Эдуардовича «Синтез конъюгатов противоопухолевых препаратов с производными мочевины» посвящена развитию важного междисциплинарного научного направления, базирующегося, в основном, на методологии органической химии, – созданию новых органических соединений, обладающих выраженной биологической активностью. Это направление является крайне **актуальным** и ориентировано на поиск перспективных низкомолекулярных соединений, которые могут обладать различными видами биологической активности, в том числе, и противоопухолевой, с целью получения лекарственных препаратов нового поколения.

Диссертация Мачулкина А.Э. представляет значительный интерес как с точки зрения фундаментальных исследований, позволяющих расширить возможности органического синтеза, так и с точки зрения практического применения органических соединений в качестве кандидатов в лекарственные препараты или диагностические агенты.

Диссертационная работа Мачулкина А.Э. представляет собой комплексное исследование, включающее большую синтетическую часть – разработку методов получения и синтез новых лигандов простатического специфического мембранного антигена (ПСМА), создание конъюгатов различных препаратов или диагностических агентов на их основе, установление их строения, а также испытание их *in vitro* и *in vivo* фармакологической (противоопухолевой) активности.

В задачи работы входило также выявление закономерностей «структура – активность» (SAR) в ряду новых конъюгатов и установление веществ-лидеров, представляющих интерес для дальнейшего исследования в качестве терапевтических или диагностических агентов, и *in vitro* и *in vivo* исследование биологических свойств полученных конъюгатов.

В качестве объектов исследования автором выбраны конъюгаты известных противоопухолевых препаратов - доксорубицина, паклитаксела, доцетаксела, монометил ауристатина Е, а также агенты для фотодинамической терапии рака (производные хлорина еб), с ключевой молекулярной платформой – мотивом мочевины.

Автор ставит и успешно решает следующие синтетические задачи: предложены методы получения лигандов ПСМА - гидразоны доксорубицина, выделено и охарактеризовано 12 новых лигандов ПСМА и 12 ранее не описанных конъюгатов с паклитакселом, конъюгатов лиганда ПСМА и фотосенсибилизатора хлорина еб, замещенного в положения 13<sup>1</sup> и 15<sup>2</sup> макроциклической системы, разработаны синтетические методы получения серии новых лигандов ПСМА, содержащих в линкере три ароматических структурных фрагмента, получены ранее не описанные конъюгаты доцетаксела, впервые предложен подход к применению низкомолекулярных конъюгатов противоопухолевого препарата монометил ауристатина Е. Важной частью работы, выполненной в сотрудничестве с профильными организациями и специалистами, является изучение аффинности новых полученных в диссертации конъюгатов к белку ПСМА, проведение *in vitro* и *in vivo* исследований противоопухолевого эффекта и фототоксичности.

Диссертационная работа Мачулкина А.Э. состоит из введения, обзора литературы, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, списка цитируемой литературы (101 литературная ссылка) и приложения.

Обзор литературы представляет подробное описание простатического специфического мембранного антигена (ПСМА), известных лигандов ПСМА,

а также различные примеры конъюгатов с терапевтическими агентами. Обзор написан хорошим языком, легко читается.

В разделе «Экспериментальная часть» описаны общие методики получения соединений, синтезированных автором, а также методы исследования ферментативной активности ПСМА в присутствии полученных конъюгатов, а также методы определения цитотоксичности.

Глава "Обсуждение результатов" состоит из пяти основных разделов, в которых приводятся основные результаты, полученные автором и представляющие **научную новизну работы**.

Автором убедительно обоснован выбор простатического специфического мембранного антигена – белка из класса гидролаз - в качестве мишени и его лигандов на платформе мотива мочевины с различными конъюгированными лекарственными препаратами в качестве объектов исследования. Предложены синтетические схемы и осуществлен синтез новых высокоэффективных лигандов простатического специфического мембранного антигена на основе производных мочевины глутаминовой кислоты и лизина, получены три кислотно-чувствительных конъюгата - гидразона доксорубина, разработаны методы получения конъюгатов с применением реакции [3+2] азид-алкинового циклоприсоединения. Конъюгаты, содержащие доксорубин проявили высокую цитотоксичность на андроген-чувствительной клеточной линии аденокарциномы (LNCaP), которая характеризуется высокой экспрессией ПСМА. Важно отметить, что автором впервые предложен подход к созданию низкомолекулярных конъюгатов монометил ауристатина E и проведено их *in vitro* и *in vivo* исследование.

Достоверность экспериментальных данных, полученных при выполнении синтетической части работы, обеспечивается использованием комплекса современных физико-химических методов (ЯМР спектроскопия на ядрах  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ , масс-спектрометрии высокого разрешения, ИК спектроскопии, электронной спектроскопии поглощения).

Данные результаты, несомненно, определяют **практическую значимость** работы Мачулкина А.Э.

Таким образом в результате комплексного исследования были получены новые соединения и их конъюгаты с фармакологически значимыми фрагментами, которые обладают высокой противоопухолевой активностью и представляют интерес для их дальнейшего изучения на стадиях ранних доклинических исследований.

В целом, результаты, полученные автором, являются новыми, экспериментальная часть значительна по объему, достоверность результатов не вызывает сомнения. Основные результаты диссертации опубликованы в 3 научных статьях, обсуждались на различных конференциях и форумах.

Автореферат полностью соответствует содержанию диссертации.

В качестве замечаний по диссертационной работе А.Э. Мачулкина следует отметить следующие:

1. В Главе 1 «Обзор литературы» на стр. 8-10 обсуждается структура простатического специфического мембранного антигена (ПСМА) и его активных сайтов. По-видимому, было бы целесообразно привести известные данные РСА данного белка – свободного ПСМА – как иллюстрацию.
2. В Главе 3 (стр. 34-89) обсуждаются методы синтеза новых соединений, приведены данные их идентификации и т.д. В этой части автору следовало продемонстрировать, по крайней мере, на ряде основных примеров устойчивость конъюгатов к гидролизу при различных рН.
3. В Главе 4.2 (стр. 90-130) для идентификации соединений 3-6, 8, 13, 14 приведены только данные спектров ЯМР  $^1\text{H}$ .
4. В тексте диссертации на стр. 205 (Глава 6 «Список литературы») приведен список авторов статьи, который начинается с фамилии «Glutamate U.I.» (ссылка №36). Однако в данной статье автора с такой фамилией нет.
5. В работе встречается большое число опечаток и неверных выражений.

Вместе с тем, указанные замечания не умаляют значимости диссертационного исследования.

Диссертация отвечает 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 приложениям № 5, 6 Положения о диссертационном совете Московского государственного университета имени М.В.Ломоносова.

Таким образом, соискатель Мачулкин Алексей Эдуардович заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – «органическая химия».

Официальный оппонент:

доктор химических наук,

заведующий кафедрой медицинской химии и тонкого органического синтеза химического факультета

Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова»

МИЛАЕВА Елена Рудольфовна

14 мая 2019г.

Контактные данные:

тел.:

Специальности, по которым официальным  
защищена диссертация:

02.00.03 – Органическая химия,

02.00.08 – Химия элементоорганических соединений

Адрес места работы:

119991, г. Москва, ул. Ленинские горы, д. 1, стр. 3

Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова

Химический факультет

Тел.: