

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Мачулкина Алексея Эдуардовича «Синтез конъюгатов противоопухолевых препаратов с производными мочевины», представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – «органическая химия».

Диссертационная работа Мачулкина Алексея Эдуардовича посвящена, разработке новых противоопухолевых агентов направленного действия. В качестве способа увеличения избирательности противоопухолевых агентов, в работе был использован подход направленной доставки. Для этого в качестве агента для направленного транспорта были использованы низкомолекулярные лиганды (векторы) простатического специфического мембранного антигена (ПСМА), обладающие специфичностью к клеткам опухолей предстательной железы. Данные структурные фрагменты, соединённые посредством линкера с противоопухолевым агентом, могут способствовать избирательному накоплению противоопухолевого препарата внутри тканей опухоли, и способствовать снижению возможных побочных эффектов проводимой химиотерапии.

Научная и научно-практическая значимость работы заявлена в постановочных разделах автореферата и подтверждается описанием структуры работы, ее содержания и полученных результатов. Для достижения поставленных целей автором проведен большой комплекс научных исследований. Его составляющими являются:

- разработка синтетических подходов к получению конъюгатов доксорубина, содержащих гидролитически лабильный линкер;
- разработка методики получения конъюгатов паклитаксела с использованием реакции 3+2 азид-алкинового циклоприсоединения;
- получение конъюгатов лигандов ПСМА с агентами для фотодинамической терапии;
- дизайн и синтез серии новых лигандов ПСМА, содержащих три ароматических фрагмента в структуре линкера, а также оценка их аффинности к белковой мишени;
- *in vitro* и *in vivo* исследовании биологических свойств полученных конъюгатов.

По каждому направлению автором получены важные результаты, которые в совокупности являются обоснованием успешного достижения поставленной цели работы.

Описательная часть автореферата дает однозначное представление о предметах, методах и результатах исследований и достаточно веско мотивирует выносимые на защиту положения.

Основные результаты диссертации опубликованы в 15 печатных работах: 3 статьях в международных рецензируемых научных изданиях, индексируемых международными базами данных (Web of Science, Scopus) и рекомендованных диссертационным советом

МГУ для публикации результатов диссертационных работ, 1 патенте, и 11 тезисах докладов на российских и международных научных конференциях. Основные результаты работы были представлены на девяти российских и международных конференциях

Диссертантом выполнен большой объем работы: автор провёл сбор и анализ литературных данных по теме исследования, синтез соединений, анализ данных, полученных методами ЯМР-, ИК-спектроскопии и масс-спектрометрии, принимал участие в составлении плана исследований, обсуждении полученных результатов, подготовке их к публикации в научных журналах и их представлении на научных конференциях.

В ходе выполнения диссертационной работы успешно выполнены:

- разработка синтетических схем и осуществление синтеза новых высокоэффективных лигандов простатического специфического мембранного антигена на основе производных мочевины, глутаминовой кислоты и лизина;
- разработка синтетических подходов к синтезу конъюгата-гидразона доксорубина, расщепляемых во внутриклеточных условиях, показавших высокую цитотоксическую активность на клеточной линии LNCaP (ПСМА «+»).

Проведена оптимизация структуры лигандов ПСМА и разработаны синтетические методики получения конъюгатов на их основе с применением реакции [3+2] азид-алкинового циклоприсоединения с такими противоопухолевыми препаратами как паклитаксел, доцетаксел и монометил ауристатин Е (ММАЕ).

Методом исследования ингибирования ферментативной активности ПСМА, проведено исследование аффинности новых лигандов ПСМА, показано, что введение трех ароматических фрагментов в структуру лигандов ПСМА приводит к повышению их аффинности к белковой мишени.

На основе данных лигандов получены конъюгаты доцетаксела, а также впервые предложен подход к созданию низкомолекулярных конъюгатов монометил ауристатина Е и проведено их *in vitro* и *in vivo* исследование.

В качестве замечаний к содержанию автореферата можно отметить несколько непринципиальных недостатков. Так, при описании актуальности работы, автор говорит о биопсии предстательной железы как о дорогостоящем и болезненном методе диагностики, но ничего не говорит о его надежности. По тексту отмечается ряд стилистических недочетов.

Следует подчеркнуть, что указанные замечания не снижают общей высокой оценки диссертационной работы. Учитывая актуальность разработки новых высокоспецифичных средств диагностики и терапии такого социально-значимого заболевания как рак предстательной железы, результаты диссертационной работы А.Э. Мачулкина

представляют особую ценность. Полученные автором диссертационной работы новые высокоспецифичные лиганды ПСМА могут стать основой для разработки таргетных радиофармацевтических препаратов с радионуклидами как диагностического, так и терапевтического назначения.

Таким образом, судя по автореферату, по объему, актуальности, научной и практической значимости, считаю, что диссертационная работа «Синтез конъюгатов противоопухолевых препаратов с производными мочевины» соответствует требованиям и отвечает критериям, установленным в п.2 «Положения о присуждении ученых степеней в Московском государственном университете имени М.В. Ломоносова», утвержденного ректором Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова 28 марта 2018 года, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Мачулкин Алексей Эдуардович, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – «органическая химия».

Отзыв подготовил:

Кандидат биологических наук (03.01.01 – радиобиология)
Заведующая лабораторией доклинических и
клинических исследований радиофармпрепаратов
Федерального государственного бюджетного учреждения
"Государственный научный центр Российской Федерации -
Федеральный медицинский биофизический центр имени
А.И. Бурназяна" ФМБА России

О.Е. Клементьева

13.05.2019г.

Почтовый адрес: 123182, г. Москва, ул. Живописная, д.46

ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России

Тел.:

e-mail:

Подпись заведующей лаборатории доклинических и
клинических исследований радиофармпрепар

ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА

удостоверяю:

Первый заместитель генерального директора
ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА

А.Ю. Бушманов