

**Заключение диссертационного совета МГУ.02.01  
по диссертации на соискание ученой степени кандидата наук**

Решение диссертационного совета от «29» мая 2019 г. № 27

О присуждении Мачулкину Алексею Эдуардовичу, гражданину Российской Федерации, ученой степени кандидата химических наук.

Диссертация «Синтез конъюгатов противоопухолевых препаратов с производными мочевины» на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – «Органическая химия» принята к защите диссертационным советом, протокол № 25/2 от 17 апреля 2019 года.

Соискатель Мачулкин Алексей Эдуардович 1993 года рождения в 2015 году окончил химический факультет Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», в 2015-2019 гг. обучался в очной аспирантуре химического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова» по специальности 02.00.03 – «Органическая химия».

Соискатель в настоящее время работает младшим научным сотрудником лаборатории элементоорганических соединений кафедры органической химии химического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова».

Научный руководитель:

Мажуга Александр Георгиевич, д.х.н., профессор РАН, с.н.с. кафедры органической химии химического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова».

Официальные оппоненты:

Кочетков Константин Александрович, доктор химических наук, профессор, Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова» Российской академии наук (ИНЭОС РАН).

Милаева Елена Рудольфовна, доктор химических наук, профессор, заведующий кафедрой медицинской химии и тонкого органического синтеза химического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова».

Зубков Фёдор Иванович, кандидат химических наук, доцент факультета физико-математических и естественных наук Федерального государственного автономного

образовательного учреждения высшего образования "Российский университет дружбы народов".

дали положительные отзывы на диссертацию.

Выбор официальных оппонентов обосновывался компетентностью в соответствующей отрасли науки и наличием публикаций в соответствующей сфере исследования.

На диссертацию и автореферат поступило 3 дополнительных отзыва, все положительные.

Соискатель имеет 36 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации 15 работ, из них 3 статьи, опубликованных в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных для защиты в диссертационном совете МГУ по специальности.

1. **Machulkin A.E.**, Ivanenkov Y.A., Aladinskaya A.V., Veselov M.S., Aladinskiy V.A., Beloglazkina E.K., Koteliansky V.E., Shakhbazyan A.G., Sandulenko Y.B., Majouga A.G. Small-molecule PSMA ligands. Current state, SAR and perspectives. *Journal of Drug Targeting*, 2016; 24(8):679-93.
2. Suvorov N.V., **Machulkin A.E.**, Ivanova A.V., Popkov A.M., Bondareva E.A., Plotnikova E.A., Yakubovskaya R.I., Majouga A.G., Mironov A.F., Grin M.A. Synthesis of PSMA-targeted  $13^1$ - and  $15^2$ -substituted chlorin e6 derivatives and their biological properties. *Journal of Porphyrins and Phthalocyanines*, 2018; 22(11).
3. Ivanenkov Y.A., **Machulkin A.E.**, Garanina A.S., Skvortsov D.A., Uspenskaya A.A., Deyneka E.V., Trofimenko A.V., Beloglazkina E.K., Zyk N.V., Koteliansky V.E., Bezrukov D.S., Aladinskaya A.V., Vorobyev N.S., Puchinina M.M., Riabykh G.K., Sofronova A.A., Malyshev A.S., Majouga A.G. Synthesis and biological evaluation of Doxorubicin-containing conjugate targeting PSMA. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 2019; 29(10):1246-1255

Диссертационный совет отмечает, что представленная диссертация на соискание ученой степени кандидата химических наук является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований содержится решение задач, имеющих значение для органической химии:

1. Разработаны и впервые синтезированы новые высокоселективные лиганды простатического специфического мембранного антигена, а также разработаны способы получения низкомолекулярных конъюгатов с противоопухолевыми препаратами на их основе.
2. Предложен синтетический подход к конъюгатам доксорубина с лигандами ПСМА на основе гидролитически лабильных гидразон содержащих линкеров. Продемонстрирована их высокая цитотоксичность, благодаря высвобождению свободного доксорубина.

3. Разработан метод синтеза азидсодержащих лигандов ПСМА для создания конъюгатов с использованием реакции азид-алкинового циклоприсоединения. Получено 12 новых лигандов ПСМА, а также 12 конъюгатов паклитаксела на их основе.

4. На примере одного из полученных конъюгатов паклитаксела показано, что введение адресного фрагмента на основе лиганда ПСМА не влечет за собой снижения противоопухолевой активности *in vivo*.

5. Впервые получены конъюгаты лиганда ПСМА и фотосенсибилизатора хлорина е6, замещенного в положения 13<sup>1</sup> и 15<sup>2</sup> макроциклической системы. Продемонстрировано увеличение токсического эффекта конъюгата, замещенного в положение 131, по сравнению с контрольным препаратом Радахлорином, а также увеличение селективности его действия к ПСМА-экспрессирующей клеточной линии.

6. Получен 21 новый лиганд ПСМА, содержащий в линкере три ароматических структурных фрагмента. Проведено исследование их аффинности к ПСМА, продемонстрировано повышенное связывание с белковой мишенью по сравнению со стандартным лигандом на основе производного глутаминовой кислоты и лизина (DCL).

7. На основе отобранных, по данным исследования аффинности, лигандов-лидеров впервые получен их низкомолекулярный конъюгат на основе монометил ауристатина Е, а также 3 конъюгата с доцетакселом. Для лучшего по результатам *in vitro* тестирований конъюгата доцетаксела показана его высокая эффективность в терапии ксенографтной опухоли предстательной железы. По результатам доклинических исследований данного конъюгата показано снижение среднесмертельной дозы конъюгата по сравнению с доцетакселом.

Диссертация представляет собой самостоятельное законченное исследование, обладающее внутренним единством. Положения, выносимые на защиту, содержат новые научные результаты и свидетельствуют о личном вкладе автора в науку:

1) Синтез гидразонов доксорубина, с лигандами ПСМА на основе мочевины глутаминовой кислоты и лизина, содержащих фрагмент гидразида в составе линкера, проявляющих высокую цитотоксическую активность.

2) Подходы к синтезу конъюгатов паклитаксела с использованием реакции [3+2] азид-алкинового циклоприсоединения;

3) Фототоксичность модифицированного фотосенсибилизатора хлорина е6 с использованием лиганда ПСМА в *in vitro* тестах;

4) Дизайн и синтез новых высокоаффинных лигандов ПСМА, содержащих три ароматических фрагмента в структуре линкера;

5) Синтетические подходы к получению низкомолекулярных конъюгатов доцетаксела и монометил ауристатина Е;

6) Цитотоксическая активность противоопухолевых конъюгатов, а также их эффективность на ксенографтных моделях рака предстательной железы.

На заседании 29 мая 2019 г. Диссертационный совет принял решение присудить Мачулкину Алексею Эдуардовичу ученую степень кандидата химических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 15 человек, из них 8 докторов наук по специальности 02.00.03 «Органическая химия», участвовавших в заседании, из 21 человека, входящих в состав совета, проголосовали: «за» – 15, «против» – 0, «недействительных бюллетеней» – 0.

Председатель совета, д.х.н. акад.

Белецкая И. П.

Ученый секретарь совета, д.х.н. проф.

Магдесиева Т.В.



29.05.2019