

**Отзыв
официального оппонента
на диссертацию Зыка Николая Юрьевича на тему:
«Синтез двойных конъюгатов терапевтических препаратов с
лигандами простатического специфического мембранныго антигена»,
представленной на соискание ученой степени
кандидата химических наук по специальностям:
1.4.3. Органическая химия и 1.4.16. Медицинская химия**

Рак предстательной железы (РПЖ) — одно из наиболее распространённых злокачественных новообразований у мужчин. В ряде стран он занимает в структуре онкологических заболеваний 2-е или 3-е место после рака лёгких и рака желудка. Рак предстательной железы является причиной почти 10 % смертей от рака у мужчин и служит одной из главных причин смерти у пожилых мужчин.

В мире, по данным ВОЗ, в 2025 г. ожидается, что 15,4% новых случаев рака будут связаны именно с этой патологией. Ежегодно регистрируется около 120 новых случаев на 100 000 мужчин. Наибольшая заболеваемость наблюдается в Северной Америке и Европе.

В России, по официальной статистике, с 2015 по 2023 г. количество диагностированных случаев увеличилось на 25%. В 2023 г. было зарегистрировано более 45 тысяч новых пациентов. Рак простаты занимает третье место среди онкологических заболеваний у мужчин в России. Особенностью рака простаты в России и других странах СНГ является поздняя диагностика, когда опухоль диагностируют на III—IV стадии.

В США, по прогнозам, в 2024 году будет диагностировано 299 010 новых случаев рака простаты, что составит 14,9% от общего числа новых случаев рака.

В этой связи решение комплекса задач, связанных с лечением данного заболевания, является неиссякаемой актуальной проблемой. Это обусловлено

существованием различных гистологических форм РПЖ, наличия предраковых состояний, разная локализация опухоли, возрастающие факторы риска появления РПЖ, отсутствие надежной диагностики и так далее, требующих различных подходов в борьбе с болезнью.

Диссертация Зыка Н.Ю. представляет собой обширное и многостороннее исследование, направленное на поиск и оптимизацию методов получения бимодальных терапевтических конъюгатов, селективно связывающихся с простатическим специфическим мембранным антигеном (ПСМА), для одновременной доставки двух различных препаратов в опухолевые ткани предстательной железы. Очевидно, что поиск и развитие эффективной методологии синтеза таких соединений представляет собой **важную и актуальную задачу органической и медицинской химии**.

В первом разделе диссертации представлены общие сведения об актуальности темы исследований, её степени разработанности, сформулированы цели и задачи, научная новизна, теоретическая и практическая значимость. Описана степень достоверности и апробация результатов, а также положения, выносимые на защиту. На основании представленных данных сделан вывод о важности исследований систем совместной доставки комбинаций терапевтических агентов к ПСМА. Такие системы в настоящее время представлены высокомолекулярными соединениями, имеющими по сравнению с низкомолекулярными конъюгатами ряд недостатков, такие как сложность синтеза и высокая вероятность возникновения иммунного ответа.

Сформулирована цель работы - разработка методов синтеза и тестирование ингибирующей и противоопухолевой активности новых лигандов ПСМА и бимодальных терапевтических конъюгатов на их основе.

Второй раздел диссертации (~30%) представляет собой обзор литературы на тему строения и особенностей функционирования ПСМА, а также структуры, синтеза и эффективности связывания известных к настоящему времени лигандов ПСМА. Особое внимание вполне обосновано

уделено лигандам на основе .(((S)-5-амино-1-карбоксипентил]карбамоил]-L-глутаминовой кислоты (мочевина DCL), которая выбрана автором в качестве векторного фрагмента в его диссертационном исследовании. Также в обзоре проанализированы подходы к получению мономодальных терапевтических конъюгатов и бимодальных диагностических и терапевтических систем доставки, направленных на ПСМА. В конце обзора сделан обоснованный вывод о том, что на данный момент в литературе очень ограниченно представлены системы совместной доставки терапевтических агентов, направленные на ПСМА, и в связи с этим поиск методов синтеза и биологическое тестирование таких конъюгатов, представляет как фундаментальный, так и практический интерес. В целом обзор подробно отражает состояние исследований в развиваемых в диссертации областях наук –органической и медицинской химии.

В обзоре приводится 175 ссылок на работы, опубликованные преимущественно в XXI веке в основном за последнее десятилетие, что подтверждает актуальность исследований.

Третий раздел диссертации (~24%) посвящён обсуждению результатов работы. В рамках исследовательской работы **Зыка Н. Ю.** были разработаны подходы к получению новых, ранее неизвестных лигандов ПСМА на основе мочевины DCL с различными заместителями при ε-аминогруппе лизина и проведено исследование их связывания с целевым рецептором, предложен новый синтетический подход к соединениям-предшественникам лигандов ПСМА с концевой аминогруппой как точкой последующего конъюгирования, разработаны методы получения лигандов ПСМА с ортогональными концевыми группами, пригодными для дальнейшего последовательного конъюгирования с различными терапевтическими молекулами и получения бимодальных конъюгатов. После их успешного синтеза исследована ингибирующая активность по отношению к ПСМА.

На заключительном этапе работы была получена серия бимодальных конъюгатов лигандов ПСМА с терапевтическими агентами, обладающими

различными механизмами действия (монометил ауристатин Е, доцетаксел, абиаратерон, энзалутамид и испинесиб) и исследована цитотоксическая активность синтезированных бимодальных конъюгатов *in vitro* и *in vivo* на моделях рака предстательной железы.

Наиболее значимым практическим достижением работы является реализация стратегии синтеза новых органических конъюгатов двойного противоопухолевого действия, содержащих векторный фрагмент к ПСМА и комбинации терапевтических препаратов, действующих на различные мишени; разработка методов выделения и очистки промежуточных и целевых продуктов до фармакопейной чистоты, а также совокупности методов аналитического контроля целевых продуктов.

Среди важных достижений диссертации следует отметить:

- в области органической химии

- разработка нового подхода к получению защищённых соединений-предшественников лигандов ПСМА с концевой аминогруппой, основанный на иммобилизации остатка 1,3-диаминопропана на твердофазном носителе;
- создание общих подходов к получению лигандов ПСМА, пригодных к созданию на их основе бимодальных конъюгатов;
- способы модификации серии противоопухолевых терапевтических агентов для последующего конъюгирования с лигандами ПСМА;
- синтез лигандов ПСМА на основе мочевины DCL с заместителями различной природы в бензильном фрагменте при ε-аминогруппе лизина;

- в области медицинской химии

- обнаружение эффектов антиантагонизма для терапевтической пары моно ауристатин Е (MMAE)/ испинесиб при их эквимолярном соотношении в *in vitro* эксперименте на цитотоксичность в отношении клеточных линий аденомокарцином молочной железы (MCF-5) или легкого (A549) в бимодальных конъюгатах с лигандами ПСМА (24a-d), а также эффектов синергизма или аддитивности в зависимости от выбранных клеточных линий;

- нахождение закономерностей между цитотоксичностью (или противоопухолевой эффективностью) и типом терапевтических пар (доцетаксел/абиротерон; MMAE/абиротерон, MMAE/энзалутамид и др.) в бимодальных конъюгатах с векторными фрагментами к ПМСА в *in vivo* эксперименте на мышах с привитыми ксенографтами карциномы предстательной железы человека 22Rv1 и PC-3, а также зависимости противоопухолевой активности от уровня экспрессии ПСМА;
- динамика роста опухолей (или коэффициента торможения опухоли) на ксенографтной модели карциномы предстательной железы человека 22Rv1 и PC-3 в условиях мишень-опосредованной диспозиции лекарственного средства и больших размеров молекулы препарата;
- сопоставительный анализ противоопухолевой активности бимодальных конъюгатов, реализуемых по различным механизмам апоптоза опухолевых клеток и воздействия на разные мишени.

Следует отметить высокий теоретический и экспериментальный уровень диссертации. Материал работы четко и логично изложен и снабжен необходимыми схемами реакций и протекающих процессов.

Автором получен большой массив синтетических, аналитических, спектральных данных, результатов биологических испытаний, которые подробно описаны в **экспериментальной части (~ 35%)**.

Работа во многих случаях проводилась с соединениями, имеющими молекулярную массу более 1500 Da, что требовало использования особых методов выделения и очистки. Для проведения биологических экспериментов все тестируемые соединения были получены с высокой чистотой, подтверждённой данными LC-MS.

В обсуждении результатов подробно обсуждаются детали установления достаточно сложных структур получаемых объектов с применением различных методов, прежде всего ЯМР-спектроскопии, включая двумерные методики. Именно тщательный и обширный спектральный анализ полученных больших молекул привел к формированию большого объема

этой части диссертации, т.к. описание спектров бимодальных конъюгатов только на одно соединение занимало целую страницу текста (например, соединение 40а).

Достоверность полученных результатов и выводов обоснована применением для установления структуры продуктов реакций, комплекса современных экспериментальных физико-химических методов.

Научные результаты автора подтверждены публикациями в журналах (5 статей в журналах «Белого списка» с высокими значениями категории журнала и квартилей (Q1-Q2)), рекомендованных для защиты в диссертационных советах МГУ и/или индексирующихся в Scopus/WoS, а сами публикации полностью отражают содержание диссертации.

На основании анализа текста работы и публикаций можно заключить, что цель работы, сформулированная в постановочной части, автором достигнута, а сопутствующие ей задачи выполнены. Представленные в работе научные положения, выводы и рекомендации являются обоснованными.

Работа практически лишена методических, синтетических и серьезных оформительских недостатков. Тем не менее, по диссертации имеются некоторые вопросы и частные замечания:

- в разделе «Положения, выносимые на защиту» автореферата (стр. 6) целесообразно было увеличить долю результатов, связанных с медицинской химией;

- на стр 18 (6 строка снизу) автореферата не указано, на каких клеточных линиях исследовалась цитотоксичность в *in vitro* эксперименте конъюгатов терапевтической пары моно ауристатин Е (MMAE)/ испинесиб с соединениями из серии 24, однако эти данные приведены в диссертации (стр. 122);

- в диссертации на стр. 122 (второй абзац) неверно указан номер таблицы (дается таблица 8, а должна быть таблица 3.8)

- отсутствуют объяснения формирования различных молекулярных спейсеров (амидные, сложноэфирные) при получении моно- или бимодальных конъюгатов с терапевтическими агентами, которые отличаются своей метаболической устойчивостью;

- целесообразно было бы привести значения итоговых выходов наиболее активных конъюгатов с учетом всех химических стадий синтеза для оценки эффективности разработанной стратегии синтеза;

В целом, с учетом всего вышесказанного, по актуальности, объему выполненных исследований, новизне полученных результатов, практической значимости диссертация Зыка Н.Ю. «Синтез двойных конъюгатов терапевтических препаратов с лигандами простатического специфического мембранныго антигена» соответствует требованиям, установленным Московским государственным университетом имени М.В. Ломоносова к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук.

Содержание диссертации соответствует специальностям:

1.4.3. Органическая химия

1. Синтез, выделение и очистка новых соединений.
3. Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул.
7. Выявление закономерности «структура – свойство»)

1.4.16. Медицинская химия

1. Поиск, структурный дизайн и синтез соединений-лидеров - потенциальных физиологически активных (лекарственных) веществ.
3. Оптимизация структуры соединения-лидера с целью повышения его активности и селективности.
4. Оптимизация структур химических веществ с целью улучшения их комплексных физико-химических, фармакокинетических и фармакодинамических характеристик.

6. Биологическое и физиологическое (*in vitro* и *in vivo*) тестирование сконструированных и синтезированных соединений на предмет изучения особенностей их взаимодействия с молекулярными мишеньями организма.

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 специальностям 1.4.3. Органическая химия и 1.4.16. Медицинская 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 требованиям Положения о совете по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук Московского государственного университета имени М.В.Ломоносова.

Таким образом, соискатель **Зык Николай Юрьевич** заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальностям 1.4.3. Органическая химия и 1.4.16. Медицинская химия.

Официальный оппонент:

доктор химических наук, заместитель
директора по научно-исследовательской
работе, заведующий кафедрой «Химия,
технология и оборудование химических производств»
Волжский политехнический институт
(филиал) федерального государственного
бюджетного образовательного учреждения
высшего образования «Волгоградский
государственный технический университет»

Бутов Геннадий Михайлович

— 30 сентября

2025 г.

Контактные данные:

E-mail: butov@post.volpi.ru

Специальность, по которой официальным оппонентом
защищена диссертация:

05.17.04 – Технология продуктов тяжелого (или основного) органического синтеза

Адрес места работы:

404111, Волгоградская область, г. Волжский, пр-кт Ленина, 72,

Волжский политехнический институт

Тел.: ; e-mail: