

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Зыка Николая Юрьевича «Синтез двойных конъюгатов терапевтических препаратов простатического специфического мембранного антигена», представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальностям 1.4.3 – «Органическая химия» и 1.4.16 – «Медицинская химия»

Направленный поиск терапевтических конъюгатов простатического специфического мембранного антигена (ПСМА) относится к числу **актуальных** задач органической и медицинской химии и в настоящее время является предметом пристального внимания ученых. В связи с этим, разработка эффективных методов синтеза новых лигандов ПСМА и бимодальных конъюгатов на их основе, усиливающих терапевтический эффект лекарств, безусловно, является своевременной и полезной.

Диссертационная работа Н.Ю. Зыка посвящена разработке подходов к получению новых лигандов ПСМА на основе мочевины DCL, разработке, оптимизации и реализации синтеза бимодальных конъюгатов лигандов ПСМА с терапевтическими агентами, обладающими различными механизмами действия, таких как монометил ауристатин Е, доцетаксел, абиратерон, энзалутамид и испинесиб, а также исследованию ингибирующей и противоопухолевой активности синтезированных бимодальных конъюгатов. Автором впервые предложен способ синтеза соединений-предшественников лигандов ПСМА с концевой аминогруппой как точкой последующего конъюгирования, основанный на иммобилизации остатка 1,3-диаминопропана на твердофазном носителе. Осуществлён синтез четырёх ранее не описанных в литературе лигандов ПСМА, пригодных к созданию на их основе бимодальных конъюгатов и десяти новых бимодальных терапевтических конъюгатов. Проведенные *in vitro* исследования цитотоксичности полученных в работе бимодальных конъюгатов с монометил ауристатином Е и испинесибом и их предшественниками показали наличие зависимости активности данных соединений от уровня экспрессии ПСМА в клетке. Противоопухолевая активность двух полученных бимодальных конъюгатов изучена *in vivo* на ксенографтных моделях рака предстательной железы с различным уровнем экспрессии ПСМА. Установлено, что полученные конъюгаты превосходят в эффективности торможения роста опухоли свободный препарат ММАОЕ.

Предложенные Н.Ю. Зыком подходы к созданию лигандов ПСМА, способы модификации терапевтических агентов для последующего конъюгирования с лигандами, а также результаты цитотоксической и противоопухолевой активности синтезированных конъюгатов позволяют констатировать, что диссертационная работа имеет несомненную **теоретическую и практическую значимость**. В целом, следует отметить большой объем экспериментальной работы и глубину обсуждения

полученных результатов, что свидетельствует о принадлежности соискателя к солидной научной школе.

Достоверность результатов исследования подтверждена использованием для характеристики синтезированных соединений широкого спектра современных спектроскопических и спектрометрических методов анализа, сопоставлением полученных результатов с данными других исследователей. Материалы диссертации доложены на всероссийских и международных научных конференциях и в большом объеме (5 статей) опубликованы в журналах, индексируемых международными базами данных (Web of Science, Scopus, RSCI).

Автореферат хорошо оформлен и имеет достаточное для понимания сути работы количество иллюстративного материала.

Судя по автореферату, диссертация отвечает 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» 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».

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»

Кустова Татьяна Петровна

доктор химических наук, профессор,
директор Института математики, информационных
технологий и естественных наук, заведующий кафедрой
фундаментальной и прикладной химии
ФГБОУ ВО «Ивановский государственный университет»
153025, г. Иваново, ул. Ермака, д. 39, учебный корпус № 1
ИвГУ, комн. 320

Контактные данные:

Тел.: +7 () : e-mail: kustovatp@ivanovo.ac.ru

Подпись Кустовой Т.П. заверяю:

Проректор по исследовательской и проектной
ФГБОУ ВО «Ивановский государственный университет»

✓ И.Н. Смирнова

23 сентября 2025 года

