

Отзыв

на автореферат диссертации Зыка Н.Ю. «Синтез двойных конъюгатов терапевтических препаратов с лигандами простатического специфического мембранного антигена» представленной на соискание учёной степени кандидата химических наук по специальностям 1.4.3. Органическая химия и 1.4.16. Медицинская химия

Диссертация Зыка Н.Ю. посвящена синтезу и исследованиям биологической активности лигандов простатического специфического мембранного антигена (ПСМА) и терапевтических конъюгатов на их основе. Эти соединения предназначены для направленной доставки в опухолевые ткани рака предстательной железы (РПЖ) за счёт селективного связывания с белком ПСМА. В рамках развития новых подходов к терапии РПЖ актуальной является разработка систем адресной доставки комбинаций лекарственных препаратов, оказывающих разностороннее воздействие на опухоли.

В рамках работы Зыка Николая Юрьевича получена серия лигандов ПСМА с заместителями различной природы в бензильном фрагменте при ε -аминогруппе лизина, проведены исследования их ингибирующей активности *in vitro*, и на основе этого анализа выявлены закономерности в отношении структура-ингибирующая активность для синтезированных лигандов. Также предложен вариант получения соединений-предшественников лигандов ПСМА, основанный на методах твердофазного пептидного синтеза и выявлены границы применимости предложенной стратегии. Автором получена серия лигандов ПСМА, пригодных для создания конъюгатов, и исследована их ингибирующая активность *in vitro*. Полученные векторные системы на основе лигандов ПСМА продемонстрировали высокую аффинность к целевой белковой мишени. Далее на основе отобранной серии наиболее перспективных структурных мотивов лигандов ПСМА был синтезирован набор бимодальных конъюгатов с терапевтическими агентами, обладающими различными механизмами действия (препараты: монометил ауристатин Е, абиратерон, энзалутамид, испинесиб, доцетаксел). Автору диссертации успешно удалось провести химическую модификацию данных терапевтических молекул, обладающих достаточно сложным химическим строением. Цитотоксическая и противоопухолевая активность полученных конъюгатов исследована *in vitro* и *in vivo*. Представленная работа является комплексным исследованием и демонстрирует профессионализм автора.

Научные результаты автора подтверждены публикациями в журналах, рекомендованных для защиты в диссертационных советах МГУ и/или индексирующихся в Scopus/WoS, а сами публикации полностью отражают содержание диссертации.

Автореферат написан понятным языком и легко читается.

Есть небольшие замечания по оформлению. Так, на рисунке 7 в подписях для фрагментов, иммобилизованных на твердофазном носителе, используется англоязычный вариант подписи (O'Bu or H), в то время как все остальные подписи сделаны на русском языке. Также на некоторых рисунках подписи и структуры слишком мелкие и тяжело читаются. Указанные замечания не носят принципиального характера и не снижают высокую научную и практическую значимость представленной работы.

Исходя из данных, представленных в автореферате, 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».

Доктор биологических наук, заведующий
лабораторией канцерогенный веществ
НИИ канцерогенеза ФГБУ «НМИЦ онкологии им.
Н.Н. Блохина» Минздрава России

Кирсанов Кирилл Игоревич

Почтовый адрес: 115478, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24.

Телефон:

Адрес электронной почты

Наименование организации: Федеральное
государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский
центр онкологии имени Н.Н. Блохина»
Министерства здравоохранения Российской
Федерации

Подпись д-ра биол. наук Кирсанова К.И. заверяю

Ученый секретарь НИИ канцерогенеза ФГБУ
«НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава
России,
канд. биол. наук

Гудкова Маргарита Владимировна

01 октября 2025 г.