

Отзыв

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

Заболеваемость раком предстательной железы (РПЖ) неуклонно увеличивается. В структуре онкологических заболеваний данная опухоль выходит на 2-3 место после рака легкого и желудка. Смертность от рака предстательной железы среди онкологических заболеваний занимает второе место после рака легкого. Существующие на данный момент методы терапии этого заболевания обладают целым рядом серьёзных побочных эффектов, таких как: ухудшение функций мочеиспускательной и кишечной систем, возможность развития эректильной дисфункции, потеря волос, аллергические реакции, повышение риска инфекционных заболеваний, кровотечения, диабета, переломов и сердечно-сосудистых заболеваний. Одним из возможных решений является таргетная доставка в злокачественные образования простаты функциональных фрагментов терапевтического типа. Применить данную концепцию к РПЖ позволило открытие простат-специфического мембранного антигена (ПСМА) - перспективной мишени для диагностики и терапевтического воздействия при раке простаты, гиперэкспрессия которого отмечается на поверхности мембран опухолевых клеток.

В работе Зыка Н.Ю. был осуществлен синтез: 1) новых лигандов ПСМА с варьируемыми функциональными группами при ϵ -аминогруппе лизина и проведены исследования их ингибирующей активности, 2) бимодальных терапевтических конъюгатов, направленных к ПСМА. Данные соединения имеют в своем составе следующие функциональные фрагменты: 1) терапевтический агент №1; 2) терапевтический агент №2 (терапевтические агенты, обладают различными механизмами действия). После чего была исследована их цитотоксическая и противоопухолевая активность и выявлена зависимость противоопухолевой активности от уровня экспрессии ПСМА. Таким образом, актуальность, научная и практическая значимость работы не вызывает сомнений.

Для того, чтобы осуществить синтез конъюгатов автором проделана сложная в реализации экспериментальная работа включающая в себя последовательное решение следующих задач: 1) Синтез векторного фрагмента лиганда на основе мочевины DCL; 2) Сборка пептидной последовательности, входящей в состав линкера с использованием жидкофазной и твердофазной методик (в том числе основанной на иммобилизации остатка 1,3-диаминопропана на твердофазном носителе; 3) Объединение векторного фрагмента с пептидным линкером. В результате было проведено сравнение эффективности и

стереоселективности двух альтернативных методов с использованием твердофазной сборки векторов с пептидными линкерами для получения DCL-модифицированных молекулярных платформ для адресной доставки функциональных фрагментов. 4) Присоединение функциональных фрагментов с получением конечных соединений, которые в дальнейшем были оценены в экспериментах *in vitro* и *in vivo* и продемонстрирована их селективность и цитотоксичность по отношению к ПСМА-положительным клеточным линиям.

Важным критерием актуальности, научной и практической значимостей полученных результатов является высокий уровень представленных в автореферате публикаций.

Представленные в автореферате материалы позволяют сделать вывод о том, что диссертационная работа «Синтез двойных конъюгатов терапевтических препаратов с лигандами простатического специфического мембранного антигена» 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».

Семенов Виктор Владимирович
доктор химических наук, заведующий
лабораторией медицинской химии (№17)
Федеральное государственное бюджетное
учреждение науки «Институт органической
химии им. Н.Д. Зелинского РАН
119991, г. Москва Ленинский пр-т., 47
Тел.: ; e-mail:

15.10.2025 г.

Подпись д.х.н. В.В.Семенова

Удостоверяю

Ученый секретарь Института Органической
химии им. Н.Д. Зелинского РАН

к.х.н. И.К.Коршевец