

ОТЗЫВ

официального оппонента
на диссертацию на соискание ученой степени кандидата химических наук
Зыка Николая Юрьевича

на тему: «Синтез двойных конъюгатов терапевтических препаратов с лигандами простатического специфического мембранного антигена»,
по специальностям 1.4.3. Органическая химия, 1.4.16 Медицинская химия

Представленное исследование посвящено разработке методов синтеза новых «векторных» молекул и их конъюгатов с терапевтическими агентами с целью направленной доставки последних в опухолевые клетки некоторых видов рака простаты. Тематика работы является безусловно важной и неизменно актуальной, поскольку в современном мире для лечения раковых заболеваний широко используется химиотерапия, эффективность которой во многом ограничена высокой общей токсичностью соответствующих препаратов. Научным сообществом постоянно изучаются разнообразные стратегии получения противоопухолевых агентов с улучшенным токсикологическим профилем, а также совершенствуются подходы к их синтезу. Представленная работа находится в русле таких исследований: для обеспечения направленной доставки терапевтических препаратов в опухолевые клетки выбрана стратегия присоединения к ним «векторных фрагментов» и изучены разнообразные подходы к синтезу предложенных конъюгатов. Проведена также первичная оценка антипролиферативной/противоопухолевой активности и селективности полученных соединений в экспериментах *in vitro* и *in vivo*.

Диссертационная работа представлена на 250 страницах текста и состоит из шести основных разделов: введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка литературы (175 ссылок).

Собственные исследования автора предваряет объемный и очень хорошо изложенный **Литературный обзор**, который состоит из трех логически связанных частей. В них систематизированы данные об известных

подходах к созданию диагностических и терапевтических агентов глутамат карбопептидазы (или простатического специфического мембранного антигена, ПСМА), о методах синтеза этих лигандов, а также о подходах к созданию на их основе конъюгатов для направленной доставки противоопухолевых препаратов и их комбинаций. Литературный обзор написан очень тщательно и подробно, он представляет многочисленные работы последних лет по указанной тематике во всей их полноте – от изначальных модификаций структур аминокислот до клинически используемых радиофармпрепаратов и примеров применения ПСМА-направленных конъюгатов для направленной доставки в опухолевые клетки. Литературный обзор характеризуется четко выраженной аналитической направленностью: автором представлены таблицы с данными по ингибиторной активности лигандов глутамат карбопептидазы (ПСМА), проведен анализ соотношений *структура – активность*, выполнена сравнительная оценка удобства синтетических методов получения как лигандов, так и ПСМА-направленных конъюгатов (в том числе двойных), даны сравнительные характеристики разнообразных «векторных» структур, линкерных группировок и проч. Литературный обзор дает полное представление о месте настоящего исследования среди близких по тематике работ, в том числе опубликованных в последние годы, а актуальность литературного обзора и его связь с практической частью работы не вызывают сомнений.

В главе **Обсуждение результатов** автором представлена, во-первых, разработка стратегии синтеза новых лигандов простатического специфического мембранного антигена на основе мочевины DCL с различными заместителями в бензильном фрагменте при ε -атоме азота лизина. Проанализированы соотношения *структура – ингибиторная активность in vitro*, позволившие выявить благоприятное влияние на активность полярных функциональных заместителей (NO_2 , OH и COOH) в определенных положениях бензольного кольца. Безусловным достоинством

этой части работы является изучение водорастворимости полученных новых лигандов ПСМА. Во-вторых, автором представлено изучение альтернативных подходов к получению защищённых форм лигандов ПСМА с аминогруппой как точкой последующего конъюгирования, для чего использовалась стратегия твердофазного синтеза. Важно, что в работе проведена тщательная оптимизация нескольких реакций многостадийного процесса, проведено сравнение препаративного удобства методик получения целевых молекул и выявлены оптимальные стратегии (комбинированной: твердофазной и жидкофазной – или твердофазной) сборки в зависимости от поставленных задач: наработки соединений в больших количествах или быстрой наработки библиотеки соединений для тестирования. В-третьих, автором описана разработка методик получения четырёх ранее не описанных лигандов ПСМА, пригодных к созданию на их основе бимодальных конъюгатов. С помощью исследований *in vitro* продемонстрировано отсутствие существенных изменений ингибирующей активности лигандов при введении остатка лизина в пептидный фрагмент линкерной цепи.

Последний раздел диссертационного исследования включает в себя описание разработки путей синтеза бимодальных конъюгатов лигандов ПСМА с такими терапевтическими агентами, как монометил ауристатин Е, доцетаксел, абиратерон, энзалутамид и испинесиб, механизмы действия которых различаются между собой. Выбор лигандов предложен как на основании литературных данных, так и на основании результатов проведенной предварительной оценки сопоставимости дозировок действия некоторых объединяемых лигандов и изучения синергизма их действия на различных клеточных линиях. В финале работы автором подробно описаны и проанализированы результаты биотестирования синтезированных бимодальных конъюгатов на цитотоксичность *in vitro* по отношению к опухолевым клеточным линиям с различным уровнем экспрессии ПСМА и на противоопухолевую активность *in vivo* на ксенографтных моделях рака предстательной железы. В целом, следует особо отметить большой объем и

трудоемкость проведенной работы, которая была связана с реализацией многостадийных синтетических схем и необходимостью подбора условий проведения различных реакций, а также с непростым выделением веществ из реакционных смесей и доказательством структур сложных органических молекул. Все это, безусловно, свидетельствует о высоком профессиональном уровне соискателя.

В **Экспериментальной части** работы диссертантом приведены методики получения соединений, их спектральные характеристики, масс-спектры высокого разрешения. Все полученные соединения охарактеризованы комплексом физико-химических методов анализа; для соединения **25** проведено полное соотнесение сигналов в ЯМР ^1H и ^{13}C спектров с использованием дополнительных ЯМР исследований. Экспериментальная часть подтверждает **обоснованность и достоверность вынесенных на защиту положений и научных выводов**, о высоком уровне работы свидетельствует и наличие пяти публикаций по ее результатам в рецензируемых научных журналах.

Проведенные исследования и полученные соискателем результаты обладают новизной и **теоретической значимостью**, которая состоит в синтезе новых лигандов ПСМА и выявлении оптимальных стратегий синтеза ПСМА-направленных молекулярных платформ. Разработанные диссертантом бимодальные конъюгаты представляют собой интересные и перспективные примеры систем обеспечения направленного действия терапевтических агентов в опухолях предстательной железы. Предложенные соискателем оптимизированные методики имеют не только теоретическую, но и **практическую значимость** для целей органического синтеза систем направленной доставки лекарственных веществ с противоопухолевым действием.

К работе имеются некоторые **вопросы и замечания**.

1). При обсуждении соотношений *структура – активность* для новых лигандов ПСМА автор отмечает, что данные, «полученные для серии ... **14a-**

с, указывают на снижение аффинности в ряду *орто*- > *мета*- > *пара*-замещённый». Учитывая методику тестирования, насколько корректно в данном случае говорить об аффинности?

2) Хотелось бы более четкого объяснения выбора типа присоединения фрагментов при создании конъюгатов: почему какие-то фрагменты присоединялись через амидные, а другие – через сложноэфирные группировки, различающиеся по устойчивости *in vivo*?

3) Объединение в одном конъюгате молекулы «гормоно-терапевтического» ингибитора CYP17A1 абиратерона с цитостатиками для внутриклеточного введения представляется концептуально не совсем корректным.

4) В экспериментальной части: насколько оправдано указание значений количеств веществ в миллимолях с точностью до пятого знака после запятой?

5) В экспериментальной части: для веществ, полученных в достаточных количествах и представляющих собой твердые неаморфные порошки, было неплохо указать значения температур плавления.

6) В работе есть незначительные опечатки и стилистически не очень удачные выражения («соединения ... продемонстрировали субнаномолярные значения константы ингибирования», «общий дизайн лигандов», «ацилирование проводилось в условиях, аналогичным первому примеру»), а на некоторых схемах (см., например, рисунок 2.40) используются как русскоязычные, так и англоязычные аббревиатуры.

Важно подчеркнуть, что высказанные замечания не снижают общего благоприятного впечатления от представленной работы и не ставят под сомнение хорошее качество проведенного исследования. В целом, я считаю, что диссертация отвечает требованиям, установленным Московским государственным университетом имени М.В.Ломоносова к работам подобного рода. Содержание диссертации соответствует специальности 1.4.3. – «Органическая химия» по направлениям: «Синтез, выделение и очистка новых соединений», «Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул» и специальности 1.4.16. – «Медицинская химия» по направлениям

«Выявление взаимосвязи между структурой и физиологической активностью», «Рациональное создание физиологически активных соединений, действующих на две и более молекулярные мишени».

Содержание диссертации соответствует 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,
профессор кафедры медицинской химии и тонкого
органического синтеза химического факультета
Федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего
образования «Московский государственный
университет имени М.В.Ломоносова»
Зефирова Ольга Николаевна

13 октября 2025 г.

Контактные данные:

тел.: , e-mail:

Специальность, по которой официальным оппонентом
защищена диссертация: 02.00.16 – Медицинская химия

Адрес места работы:

119991, г. Москва, Ленинские горы, дом 1, строение 3, ГСП-1,
МГУ, химический факультет

Тел.: ; e-mail: