

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Петрова Станислава Александровича
«ПОЛИПЕПТИДНЫЕ МОЛЕКУЛЫ И ИХ КОНЬЮГАТЫ С ДИАГНОСТИЧЕСКИМИ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКИМИ АГЕНТАМИ ДЛЯ АДРЕСНОЙ ДОСТАВКИ В РАКОВЫЕ КЛЕТКИ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ»,
представленной на соискание ученой степени
кандидата химических наук по специальности
02.00.03 – органическая химия.

Рак предстательной железы (рак простаты) — одно из наиболее распространенных злокачественных новообразований у мужчин. Ежегодно в мире выявляется свыше 400 000 случаев рака предстательной железы; в ряде стран он занимает в структуре онкологических заболеваний 2-е или 3-е место после рака лёгких и рака желудка. Наиболее перспективные методы лечения этого заболевания основаны на использовании адресной доставки лекарств в опухолевые ткани. Это позволяет существенно снизить нежелательное цитотоксическое воздействие препаратов на здоровые клетки организма и уменьшить вводимую дозу лекарств. Возможность направленного транспорта лекарственного вещества заключается в применении соединений, селективно связывающихся с простатическим специфическим мембранным антигеном (ПСМА), повышенная экспрессия которого наблюдается в раковых клетках. К сожалению, методология синтеза ПСМА-направленных конъюгатов с терапевтическими и диагностическими молекулами на его основе остается недостаточно разработанной. Поэтому актуальность диссертационной работы Петрова Станислава Александровича посвященной поиску методов синтеза новых полипептидных векторных молекул, содержащих фрагмент DCL для доставки к ПСМА рецептору терапевтических и диагностических агентов не вызывает сомнений.

Петровым С.А. предложен эффективный стереоселективный метод синтеза полипептидных векторных молекул на основе мочевины DCL. В результате взаимодействия полипептидных векторов, содержащих терминальные аминоксигруппы с $\text{OH-DOTA}(\text{tBu})_3$ получены мономодальные ПСМА-направленные конъюгаты с хелатирующим агентом DOTA, также осуществ-

лен синтез мономодальных конъюгатов с производным биспидина из азид-терминированного векторного фрагмента. Выбор в пользу DOTA объясним его хелатирующими свойствами по отношению к ^{68}Ga (ПЭТ/КТ диагностика) и ^{177}Lu (радионуклидная терапия). В свою очередь применение биспидина в качестве координирующего ион металла фрагмента был обусловлен его высокой способностью к хелатированию радионуклида ^{64}Cu . Кроме этого, путем последовательного присоединения функциональных фрагментов к полипептидной векторной платформе показана возможность получения бимодальных ПСМА-направленных конъюгатов с противоопухолевым препаратом доцетакселом и флуоресцентным красителем Sulfo-Cy5. Также, получен бимодальный диагностический конъюгат с хелатирующим агентом DOTA и флуоресцентной меткой Sulfo-Cy5. Теоретическая и практическая значимость работы Станислава Александровича не вызывает сомнений. Согласно результатам проведенного первичного биологического тестирования полученных моно- и бимодальных конъюгатов *in vitro* и *in vivo* показана их селективность и цитотоксичность в отношении ПСМА-положительных клеточных линий.

Состав и строение всех синтезированных соединений доказано с помощью современных физических методов анализа: ЯМР на ядрах ^1H , ^{13}C , ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии высокого разрешения.

В целом, Станиславом Александровичем выполнено трудоемкое исследование, результатом которого стала разработка методов стереоселективного синтеза новых полипептидных векторных молекул, содержащих фрагмент DCL для направленной доставки к ПСМА рецептору терапевтических и диагностических агентов различной природы, получены на их основе моно- и бимодальных конъюгатов с терапевтическими препаратами, хелаторами для радионуклидной диагностики и терапии, флуоресцентными метками. В целом, изложение материала отличается последовательностью и логичностью. Сделанные соискателем выводы соответствуют полученным результатам.

В тексте автореферата и схемах встречаются незначительные опечатки, например, пропущена NH группа в соединениях 24, 25 (Схема 2). Сделанные замечания не снижают общего благоприятного впечатления от работы.

Представленные в автореферате материалы позволяют сделать вывод о том, что диссертационная работа соответствует требованиям и отвечает критериям, установленным в п. 2 «Положения о присуждении ученых степеней в Московском государственном университете имени М. В. Ломоносова», утвержденного ректором Московского государственного университета имени М. В. Ломоносова 28 марта 2018 года, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а её автор, Петров Станислав Александрович, заслуживает при-

суждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

доктор химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия, профессор, заведующий кафедрой органической химии ФГБОУ ВО «ОмГУ им. Ф.М. Достоевского»,

Фисюк Александр Семенович

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный университет им. Ф.М. Достоевского». 644077, г. Омск, проспект Мира 55а.

Тел. + 7(3812)642447 E-mail: fisyuk@chemomsu.ru

кандидат химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия, доцент кафедры органической химии ФГБОУ ВО «ОмГУ им. Ф.М. Достоевского»,

Костюченко Анастасия Сергеевна

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный университет им. Ф.М. Достоевского». 644077, г. Омск, проспект Мира 55а.

Тел. + 7(3812)642447 E-mail: kostyuchenko@chemomsu.ru

Подпись профессора Фисюка А.С. и доцента Костюченко А.С. удостоверяю, ~~ученый секретарь~~ ^{ученый секретарь} ученого совета ОмГУ, Рогалева Ольга Сергеевна

25.01.2021