

ОТЗЫВ

официального оппонента Воскресенского Леонида Геннадьевича
на диссертацию

Маклаковой Светланы Юрьевны на тему «Лиганды асиалогликопротеинового рецептора и конъюгаты на их основе с терапевтическими и диагностическими агентами», представленную на соискание учёной степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия.

Диссертационная работа Маклаковой С.Ю. посвящена синтезу лигандов асиалогликопротеинового рецептора (ASGPR) на основе моносахаридов – производных галактозы и глюкозы, поиску нового типа неуглеводных лигандов этого рецептора среди простых гетероциклических производных, синтезу конъюгатов этих лигандов с терапевтическими и диагностическими агентами, а также изучению биологических свойств полученных конъюгатов. *Актуальность* данного исследования обусловлена как важностью изучения самого рецептора, так и возможностью разработки на основе лигандов ASGPR средств направленного транспорта лекарственных препаратов, в частности, противоопухолевых.

Диссертационная работа построена традиционно, включает введение, обзор литературы (27 стр., 92 ссылки), обсуждение результатов (32 стр.), экспериментальную часть (30 стр.), выводы, список цитируемой литературы (всего 139 ссылок) и приложение с наиболее существенными спектральными характеристиками.

Обзор литературы хорошо систематизирован и достаточно полно освещает проблематику исследования, включая общую характеристику асиалогликопротеинового рецептора, его природные и синтетические лиганды, известные примеры систем направленной доставки противоопухолевых препаратов, пролекарства на основе противоопухолевого препарата паклитаксела, и, таким образом, подчёркивает актуальность диссертационной работы.

Научная новизна и наиболее важные результаты. Автором на основе *N*-ацетилгалактозамина и *N*-ацетилглюкозамина синтезированы новые разветвлённые лиганды асиалогликопротеинового рецептора с тремя моносахаридными остатками, линкерными фрагментами и азидогруппой, обеспечивающей возможность дальнейшей конъюгации посредством медь-катализируемого азид-алкинового циклоприсоединения с лекарственными и диагностическими молекулами. Впервые с помощью экспериментов *in vivo* было показано, что конъюгат индоленинииевого флуоресцентного красителя *sulfo-Cy5* (диагностическая молекула) с синтезированным в работе галактозаминсодержащим лигандом ASGPR селективно проникает и накапливается в гепатоцитах (при этом не затрагивая макрофаги и нейтрофилы печени), что доказывает возможность использования таких лигандов как средств доставки лекарственных препаратов в клетки печени. Был синтезирован и надёжно охарактеризован конъюгат этого же галактозаминсодержащего лиганда ASGPR с противоопухолевым препаратом паклитакселом. Показано сохранение высокой цитотоксической активности этого конъюгата *in vitro*, его достаточно высокая устойчивость при физиологических *pH*, и, в тоже время, возможность гидролиза печёночной эстеразой. Всё это подводит автора диссертации (и его коллег) вплотную к созданию нового эффективного адресного препарата для лечения гепатоцеллюлярной карциномы. Кроме того, в работе впервые предложено использовать достаточно простые производные хинолина в качестве лигандов ASGPR неуглеводной природы.

Достоверность полученных результатов не вызывает сомнений и подтверждается использованием как классических методов доказательства структуры и индивидуальности органических соединений (ЯМР на ядрах ^1H и ^{13}C , масс-спектрометрия высокого разрешения), так и самых современных методов изучения биологических свойств, в частности, проточной цитофлуориметрии и интравитальной микроскопии.

Практическая значимость данного диссертационного исследования связана с разработкой стратегии направленного транспорта флуоресцентных молекул, выполняющих диагностическую функцию, а также терапевтических агентов, в частности, противоопухолевого препарата паклитаксела или малых интерферирующих РНК (миРНК), в клетки печени. Кроме того, разработаны методы синтеза новых лигандов ASGPR на базе *N*-ацетилгалактозамина и производных 3-гидроксихинолин-4-карбоновых кислот.

По материалам работы Маклаковой С.Ю. опубликована 21 научная работа, в том числе 3 статьи в высокорейтинговых рецензируемых журналах, индексируемых базами данных WoS и Scopus и рекомендованных диссертационным советом МГУ для публикации результатов диссертационных работ. Автореферат и опубликованные работы достаточно полно отражают основное содержание диссертационного исследования.

Принимая во внимание и сложность предмета рассматриваемого исследования и его междисциплинарный характер, тем не менее, можно высказать и некоторые **замечания**.

1. Вызывает удивление, что на фоне синтеза конъюгатов разветвлённых лигандов ASGPR и паклитаксела автор находит в обсуждении результатов место для отдельной схемы (!) и рассмотрения различных вариантов синтеза хлорангидрида *n*-хлорфенилуксусной кислоты (стр. 50).

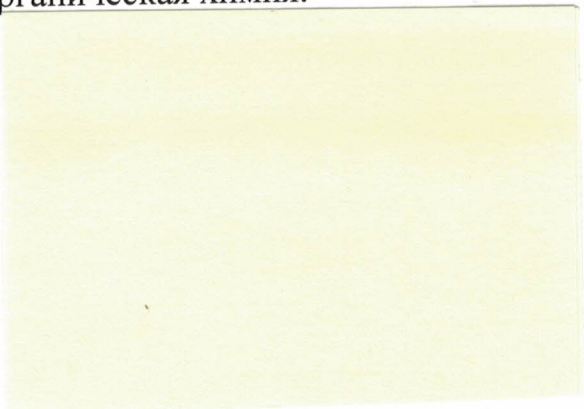
2. Несмотря на общий очень хороший уровень языка и подачи материала, раздел 3.2. в плане логики изложения получился, на наш взгляд, менее удачным, чем остальные. В частности, если отправной точкой данной части исследования был виртуальный скрининг, позволивший выявить малоактивное по результатам определения константы диссоциации комплекса с рецептором соединение, изображённое на рис. 19, то почему не был проведён виртуальный скрининг аналогов известного из литературных данных соединения PSI-697 (рис. 20) – антагониста Р-селектина, родственного ASGP. Кроме того, для ряда из обсуждаемых в этом разделе соединений шифры присвоены существенно позднее их появления на схемах и в тексте.

3. В заголовок раздела 3.3.1. вынесены конъюгаты с миРНК, в то же время, в самом разделе обсуждаются производные с олиготимидилатом (фрагментом ДНК). Выбранная модель представляется неудачной, хотя бы в силу меньшей устойчивости цепей РНК к гидролизу.

Необходимо отметить, что приведённые выше замечания не носят принципиальный характер и нисколько не умаляют общий очень высокий уровень данного исследования.

В целом, по актуальности поставленных задач, уровню их решения, объёму выполненной экспериментальной работы, научной новизне и практической значимости полученных результатов рассматриваемая работа соответствует паспорту специальности 02.00.03 – Органическая химия, а также критериям, определенным пп. 2.1-2.5 Положения о присуждении ученых степеней в Московском государственном университете имени М.В.Ломоносова, а также оформлена, согласно приложениям №5 и 6 Положения о диссертационном совете Московского Государственного университета имени М.В.Ломоносова, а её автор – Маклакова Светлана Юрьевна заслуживает присуждения учёной степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия.

Официальный оппонент:
доктор химических наук
по специальности
02.00.03 – органическая химия,
профессор РАН



Воскресенский Леонид Геннадьевич

Наименование организации:

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов».

Должность: декан факультета физико-математических и естественных наук,
заведующий кафедрой органической химии

Почтовый адрес:

Адрес электронн

Подпись проф. Воскресенского Л.Л. заверя

Учёный секретарь Учёного совета