

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора фармацевтических наук, профессора Петрова Александра Юрьевича на диссертацию Вахрушева Александра Викторовича «Синтез производных RGD-пептида и их конъюгатов – потенциальных средств диагностики и терапии опухолей», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Актуальность темы диссертации

В связи с широкой распространенностью онкологических заболеваний, синтез новых средств их терапии и диагностики, а также разработка новых способов их доставки являются актуальными задачами. Подход к созданию таких средств с использованием молекулярного вектора является современным и результативным, позволяет снизить химиотерапевтический индекс препарата, благодаря чему используются меньшие его дозировки, снижается токсичность, улучшается эффективность и переносимость. Молекулярные векторы на основе пептидов также сами по себе обладают низкой токсичностью, что делает их перспективными объектами медицинской химии.

Используемый в работе RGD-пептид, состоящий из аминокислотной последовательности *L*-Arg-Gly-*L*-Asp, обладает аффинностью к интегринам $\alpha_v\beta_3$ и $\alpha_v\beta_5$, которые в большей степени содержатся на поверхности опухолевых клеток. Это свойство позволяет нацеливать конструкции, содержащие RGD-пептид, на ткани опухолей. Использованные функциональные молекулы имеют множество применений, флуоресцентные красители – в качестве меток для трекинга и визуализации объектов в экспериментах *in vitro*, для визуализации тканей при проведении флуоресцентной хирургии; борорганические соединения, содержащие изотоп ^{10}B – в качестве агентов бор-нейтронозахватной терапии; магнитные наночастицы на основе Fe_3O_4 – в качестве МРТ-контрастных средств, в качестве агентов, опосредующих эффект

гипертермии, в качестве магнитоуправляемых платформ доставки лекарственных препаратов и др. Объединение векторной и функциональной частей в единое целое позволяет расширить использование этих объектов, в частности для разработки на их основе потенциальных препаратов тераностики опухолей и средств их адресной доставки.

Таким образом, диссертация А.В. Вахрушева, направленная на синтез и исследование биологической активности производных RGD-пептида, содержащих флуоресцентные красители, борорганические соединения или магнитные наночастицы, является актуальной работой с большой теоретической и практической значимостью.

Степень обоснованности научных положений, выводов, рекомендаций, сформулированных в диссертации

Результаты и выводы, сформулированные в диссертации обоснованы тщательным анализом, являются однозначными и не вызывают сомнений. Положениям, выносимые на защиту обоснованы.

Достоверность положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Достоверность полученных данных определяется использованием комплекса современных методов анализа, полнотой набора характеристик, собранных для синтезированных соединений, а также статистической обработкой полученных результатов. Полученные экспериментальные данные собраны в достаточном объеме и интерпретированы верно.

Материалы работы апробированы и представлены в 10 статьях, входящих в перечень рецензируемых изданий, рекомендованных ВАК РФ и Аттестационным отделом УрФУ, и индексируемых в международных базах цитирования, а также в 12 тезисах докладов на российских и международных

конференциях.

Характеристика структуры и содержания диссертации

Диссертационная работа А.В. Вахрушева состоит из введения, трех глав (литературный обзор (глава 1), обсуждение результатов (глава 2), экспериментальная часть (глава 3)), заключения, списка сокращений, списка литературы (234 наименования), изложена на 141 странице машинописного текста, содержит 49 рисунков, 33 схемы, 13 таблиц.

Во введении описаны актуальность, цель и задачи работы, научная новизна, теоретическая и практическая значимость, методология и методы исследования, степень достоверности результатов, перечислены положения, выносимые на защиту, указаны публикации, апробация работы на конференциях, финансовая поддержка работы, отмечен личный вклад автора, перечислены благодарности.

В литературном обзоре автором рассмотрены современные методы синтеза линейных RGD-пептидов, способы защиты функциональных групп, методы введения спейсеров различной природы, методы конъюгации пептидов с другими молекулами. Приведены примеры синтеза конъюгатов, в том числе RGD-пептида, с флуоресцентными красителями, борорганическими соединениями, магнитными наночастицами, обсуждено их практическое применение. Также рассмотрены методы синтеза и модификации поверхности наночастиц на основе Fe_3O_4 .

В обсуждении результатов приведены методы получения новых линейных, избирательно защищенных производных RGD-пептида, в том числе содержащих линкер в виде остатка глутаровой кислоты; методы конъюгации полученных пептидов с флуоресцентными красителями и борорганическими соединениями; методы синтеза и модификации магнитных наночастиц на основе Fe_3O_4 , конъюгация их с RGD-пептидом, изучение возможности

использования модифицированных наночастиц в качестве платформы доставки лекарственного препарата; изучена биологическая активность синтезированных производных RGD-пептида.

В экспериментальной части описаны использованное оборудование, методики синтеза и характеристики полученных соединений.

В заключении представлены выводы и перспективы дальнейшей разработки темы.

Автореферат по структуре и содержанию полностью соответствует диссертации. Оформление автореферата и диссертации соответствует требованиям ВАК РФ и Аттестационного отдела УрФУ.

Научная новизна исследования

Разработан подход к синтезу новых избирательно защищенных производных RGD-пептида, в том числе, содержащих спейсер в виде фрагмента глутаровой кислоты или полиэтиленгликоля. Синтезированы новые флуоресцентные производные RGD-пептида с цианиновыми красителями (Cyanine5.5, Cyanine5), флуоресцеином и 6-метил-2-оксо-4-фенил-1,2-дигидропиридином. Впервые синтезирован ряд конъюгатов глутарилсодержащего RGD-пептида с 1-замещенными 3-амино-1,2-дикарба-клозодекаборанами и KRGD-пептида, содержащего два карборановых ядра в виде 1-ацетил-1,2-дикарба-клозо-додекаборана или 1-ацетил-1,2-дикарба-нидо-ундекаборана. Разработаны методы синтеза новых производных RGD-пептида с магнитными наночастицами на основе Fe_3O_4 . Разработаны методы модификации поверхности магнитных наночастиц, а также методы иммобилизации лекарственных препаратов на полученных наноматериалах на примере доксорубина. Оценена цитотоксическая и терапевтическая активность синтезированных материалов в опытах *in vitro* и *in vivo*.

Замечания по диссертации

При прочтении диссертации возникли вопросы:

1. Стр. 34. Соединения **55** и **56** полностью очистить автору не удалось. Какие методы очистки применялись? Какие примеси содержались в составе полученного продукта?
2. Схемы 2.5 и 2.6. Соединение **39** разлагалось в конц. ТФУК, а соединение **43** – нет. Каким образом на этот процесс влиял спейсер полиэтиленгликоля?
3. Схема 2.14. Для сорбции использован доксорубицина гидрохлорид. В остальных схемах реакций используется аббревиатура Dox, которая в списке сокращений расшифровывается как доксорубицин. Использовался доксорубицин или доксорубицина гидрохлорид? В какой лекарственной форме использовался препарат? Могли ли вспомогательные вещества в составе препарата повлиять на его сорбцию на наночастицы?
4. Глава 2.5.3. В опытах *in vivo* не указано количество лабораторных животных, участвующих в эксперименте.

Заданные вопросы не занижают положительную оценку работы.

Заключение

Диссертация Вахрушева Александра Викторовича на тему «Синтез производных RGD-пептида и их конъюгатов – потенциальных средств диагностики и терапии опухолей», представленная на соискание ученой степени кандидата химических наук, является полноценной научно-квалификационной работой. Диссертация и автореферат соответствуют пунктам Паспорта специальности 1.4.3 Органическая химия: 1. Выделение и очистка новых соединений; 3. Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул.

Диссертационная работа удовлетворяет требованиям п. 9-14 Положения

о присуждении ученых степеней в УрФУ, а ее автор, Вахрушев Александр Викторович, заслуживает присуждения степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 Органическая химия.

Официальный оппонент:

доктор фармацевтических наук, профессор,

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Екатеринбург,

профессор кафедры фармации



Петров Александр Юрьевич

Контактная информация:


Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

620028, Свердловская область, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3

Адрес электронной почты: uniitmp@yandex.ru

«10» января 2025 г.

Подпись профессора, доктора фармацевтических наук Петрова Александра Юрьевича заверяю



Чел (ков. вышеназ. ин. наг. укл.)

