

## ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

*кандидата химических наук, доцента Ситникова Петра Александровича  
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*

Создание средств лечения и диагностики онкологических заболеваний является одной из наиболее актуальных задач современной органической химии. В настоящее время в конструкциях лекарственных препаратов для таргетной терапии опухолей используют молекулярные векторы – антитела, пептиды, олигонуклеотиды, олигосахариды и др., обеспечивающие их адресную доставку и удержание в опухоли. Широкое использование пептидных векторных молекул связано с рядом их преимуществ в сравнении с использованием других векторов: легкость химического синтеза, меньший молекулярный размер, более низкая иммуногенность и способность проникать через клеточные мембраны путем рецептор-опосредованной интернализации.

Семейство RGD-пептидов, содержащих в структуре аминокислотную последовательность Arg-Gly-Asp (RGD), в настоящее время рассматривается как одно из перспективных для использования в качестве молекулярных векторов при разработке препаратов для диагностики и лечения опухолевых заболеваний. Производные RGD-пептида используются не только как самостоятельные лекарственные препараты, но и нашли широкое применение в качестве молекулярных векторов, способных доставлять функциональные молекулы и наночастицы в опухолевые ткани, на поверхности клеток которых сверхэкспрессированы интегрины  $\alpha_v\beta_3$  и  $\alpha_v\beta_5$ .

Магнитные наночастицы часто служат основой для создания препаратов для диагностики и терапии опухолевых заболеваний благодаря наличию у них высоких значений удельной намагниченности, низкой токсичности и хорошей биосовместимости. Эффективность магнитных материалов может быть существенно повышена при использовании их конъюгатов с векторными молекулами – антителами, пептидами, олигонуклеотидами, олигосахаридами, фолиевой кислотой и др., которые обеспечивают их адресную доставку и удержание в опухоли. При системном введении, за счет аффинности происходит селективное связывание и накопление материалов, имеющих в своем составе молекулу вектора, в тканях, содержащих доступную мишень. Такой подход позволяет увеличить концентрацию препарата в активном центре, снизить получаемую дозу и тем самым улучшить терапевтический индекс.

Однако, серьезной проблемой использования полученных соединений являются ограничения их применения из-за химической нестабильности или нестабильности в биологических средах, ограниченной водорастворимости, несовместимости с исследуемыми химическими и биологическими системами и др.

С учетом вышеизложенного, диссертационная работа А.В. Вахрушева, направленная на получение производных RGD-пептида и разработку методов их конъюгации с функциональными молекулами или магнитными наночастицами отличается высокой научной актуальностью и практической значимостью.

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

Научная обоснованность теоретических положений, результатов, выводов диссертации определяются аргументированностью и качественным анализом полученных данных.

Поставленные цель и задачи работы решены и предложены авторские методы их решения.

### ***Достоверность положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации***

Большой объем экспериментального материала, использование адекватных поставленным задачам методик исследования и приемов статистической обработки полученных результатов свидетельствуют о несомненной достоверности проведенного автором исследования. Кроме того, достоверность полученных в работе результатов обеспечивается использованием современного научного оборудования, известных и аттестованных методов определения содержания компонентов, непротиворечивостью экспериментально полученных результатов фундаментальным научным представлениям в данной области и воспроизводимостью данных.

Материалы работы представлены в 10 статьях, входящих в перечень рецензируемых изданий, рекомендованных ВАК РФ и индексируемых международными библиографическими базами данных, а также в 12 тезисах докладов на российских и международных конференциях.

### ***Характеристика структуры и содержания диссертации***

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

Введение обосновывает актуальность, цель и задачи работы, приведены научная новизна, практическая значимость, методология и методы диссертационного исследования, выносимые на защиту положения, обоснована достоверность полученных результатов, указаны финансовая поддержка работы, апробация работы на конференциях, личный вклад автора, публикации по тематике работы, благодарности.

В достаточно подробном обзоре литературы (Глава 1) автором обобщены и проанализированы материалы по теме исследования. В частности, рассмотрены современные методы синтеза RGD-пептидов, введения линкеров, типы присоединяемых функциональных молекул, методы синтеза МНЧ и способы модификации их поверхности.

Основные результаты работы приводятся в главе 2, где обсуждаются результаты разработки методов получения новых производных RGD-пептидов; методы синтеза защищенных пептидов, в том числе содержащих линкер в виде глутаровой кислоты; методы конъюгации полученных пептидов с флуоресцентными красителями, карборанами, магнитными наночастицами и изучение их физико-химических свойств и биологической активности. Глава 2 отражает результаты собственных исследований автора и содержит большой фактический материал, который достаточно полно иллюстрирован таблицами и рисунками. Полученные данные подвергнуты детальному и объективному анализу результатов.

В экспериментальной части (глава 3) описаны использованное оборудование, методы

синтеза и характеристики полученных соединений, характеризующих высокий уровень, трудоемкость и обширность проделанной работы.

В заключении представлены выводы, которые полностью соответствуют задачам диссертационной работы. Диссертационная работа отличается логичной компоновкой разделов, изложена в строгом научном стиле и оформлена в соответствии с современными нормативными требованиями.

Автореферат, как по своей структуре, так и по сути изложения материала полностью соответствует обсуждению основных результатов, описанных в диссертации. Оформление автореферата соответствует требованиям ВАК Минобрнауки РФ.

### *Научная новизна исследования*

Несомненной заслугой автора является комплексный характер исследования, что и определяет научную новизну работы. Разработан подход к синтезу новых избирательно защищенных производных трипептида RGD и тетрапептидов GRGD (Gly-Arg-Gly-Asp) и KRGD (Lys-Arg-Gly-Asp), в том числе, содержащих в качестве линкера фрагмент глутаровой кислоты или полиэтиленгликоля (PEG). Впервые синтезированы новые конъюгаты производных RGD-пептида с флуоресцентными красителями: цианиновыми красителями (Cyanine5.5, Cyanine5), флуоресцеином и 6-метил-2-оксо-4-фенил-1,2-дигидропиридином. Разработаны методы синтеза конъюгатов RGD-пептида с магнитными наночастицами на основе Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>. Оценена цитотоксичность (МТТ-тест) синтезированных материалов на культурах нормальных и опухолевых клеток.

Практическая значимость заключается в разработке метода синтеза новых конъюгатов с RGD-пептидом, а также в получении новых наноматериалов –потенциальных средств терапии и диагностики опухолей.

### *Замечания по диссертации*

По содержанию диссертации имеются следующие вопросы:

1. Стр. 39 Автор утверждает, что при иммобилизации производных RGD-пептидов на поверхности наночастиц магнетита происходит ковалентное связывание. Почему исключаются другие типы химических связей, например донорно-акцепторные или электростатические?

2. Стр. 48 Рис. 2.13б Для образцов 85 и 86 значения дзета-потенциала -28 и -19 мВ соответственно, что свидетельствует о разных количествах активных центров, формирующих заряд на поверхности наночастиц, однако данные по сорбции и десорбции (рис. 2.12) никаких отличий не выявили. Как можно это объяснить?

3. Рассматривалась ли возможность использования наночастиц магнетита с отрицательным зарядом поверхности для сорбции положительно заряженных молекул Dox? Данные вопросы не снижают общей положительной оценки 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 научно-квалификационной работой, содержит решение задач по разработке методов синтеза производных RGD-пептида и их конъюгатов с флуоресцентными красителями, карборанами или магнитными наночастицами для создания потенциальных средств диагностики и терапии опухолей.

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:**

кандидат химических наук, доцент,  
Институт химии Коми НЦ УрО РАН ФГБУН «Коми научный центр Уральского отделения Российской академии наук», г. Сыктывкар, ведущий научный сотрудник лаборатории ультрадисперсных систем  
Ситников Петр Александрович

*Контактная информация:*

Институт химии Коми научного центра Уральского отделения Российской академии наук  
Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федеральный исследовательский центр «Коми научный центр Уральского отделения Российской академии наук»,  
167000, Республика Коми, г. Сыктывкар, ул. Первомайская, д. 48  
Адрес электронной почты: [sitnikov-pa@mail.ru](mailto:sitnikov-pa@mail.ru)



«25» декабря 2024 г.

Подпись Ситникова Петра Александровича заверяю  
Ученый секретарь Института химии  
ФИЦ Коми НЦ УрО РАН, к.х.н.



Клочкова Ирина Владимировна

