

Заключение диссертационного совета МГУ.014.4(МГУ.02.08)
по диссертации на соискание ученой степени кандидата наук
Решение диссертационного совета от «28» июня 2022 г. № 74

О присуждении Лопухову Антону Владимировичу, гражданину РФ, ученой степени кандидата химических наук. Диссертация «Разработка нацеленных на рецепторы-лектины систем доставки биологически активных молекул» по специальности 1.5.6 – «Биотехнология» принята к защите диссертационным советом 23 мая 2022 года, протокол № 72.

Соискатель Лопухов Антон Владимирович 1990 года рождения, с 2009 по 2014 год проходил обучение по программе специалитета на химическом факультете Федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова». С 2014 по 2018 год обучался в очной аспирантуре химического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова. С 2014 года по 31 мая 2022 года Лопухов А.В. работал в должности младшего научного сотрудника кафедры химической энзимологии химического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова, с 6 июня 2022 года работает в должности старшего преподавателя кафедры химической энзимологии МГУ имени М.В. Ломоносова.

Диссертация выполнена на кафедре химической энзимологии химического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова».

Научные руководители: профессор, доктор химических наук Клячко Наталья Львовна, профессор кафедры химической энзимологии химического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»;

профессор, доктор химических наук, член-корреспондент Российской академии наук Кабанов Александр Викторович, профессор кафедры химической энзимологии химического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова».

Официальные оппоненты:

Нифантьев Николай Эдуардович, доктор химических наук, профессор, член-корреспондент РАН; Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук, заведующий лабораторией химии гликоконъюгатов,

Мелик-Нубаров Николай Сергеевич, доктор химических наук; Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, химический факультет, кафедра высокомолекулярных соединений, ведущий научный сотрудник, заведующий лабораторией функциональных полимеров и полимерных материалов,

Акопова Татьяна Анатольевна, доктор химических наук; Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт синтетических полимерных материалов им. Н.С. Ениколопова Российской академии наук, ведущий научный сотрудник лаборатории твердофазных химических реакций,

дали положительные отзывы на диссертацию.

Соискатель имеет 9 опубликованных научных работ, в том числе по теме диссертации 8 статей в рецензируемых научных изданиях, индексируемых в Web of Science и Scopus и рекомендованных для защиты в диссертационном совете МГУ по специальности 1.5.6 – «Биотехнология».

Статьи:

1. Yamansarov E.Yu, Lopatukhina E.V., Evteev S.A., Skvortsov D.A., **Lopukhov A.V.**, Kovalev S.V., Vaneev A.N., Shkil' D.O., Akasov R.A., Lobov A.N., Naumenko V.A., Pavlova E.N., Ryabaya O.O., Burenina O.Yu, Ivanenkov Y.A., Klyachko N.L., Erofeev A.S., Gorelkin P.V., Beloglazkina E.K., Majouga A.G. Discovery of Bivalent GalNAc-Conjugated Betulin as a Potent ASGPR-Directed Agent against Hepatocellular Carcinoma //Bioconjugate chemistry. – 2021. – Т. 32. – №. 4. – С. 763-781. (Импакт-фактор Scopus 4.031)

2. **Lopukhov A.V.**, Zigang Y., Haney M.J., Bronich T.K., Sokolsky-Papkov M., Batrakova E.V., Klyachko N.L., Kabanov A.V. Mannosylated Cationic Copolymers for Gene Delivery to Macrophages //Macromolecular bioscience. – 2021. – Т. 21. – №. 4. – С. 1-14. (Импакт-фактор Scopus 4.979)

3. Petrov R.A., Mefedova S.R., Yamansarov E.Yu, Maklakova S.Yu, Grishin D.A., Lopatukhina E.V., Burenina O.Y., **Lopukhov A.V.**, Kovalev S.V., Timchenko Y.V., Ondar E.E., Ivanenkov Y.A., Evteev S.A., Vaneev A.N., Timoshenko R.V., Klyachko N.L., Erofeev A.S., Gorelkin P.V., Beloglazkina E.K., Majouga A.G. New Small-Molecule Glycoconjugates of Docetaxel and GalNAc for Targeted Delivery to Hepatocellular Carcinoma //Molecular Pharmaceutics. – 2020. – Т. 18. – №. 1. – С. 461-468. (Импакт-фактор Scopus 4.321)

4. Yamansarov E.Yu, Skvortsov D.A., **Lopukhov A.V.**, Kovalev S.V., Evteev S.A., Petrov R.A., Klyachko N.L., Zyk N.V., Beloglazkina E.K., Ivanenkov Ya A., Majouga A.G. New ASGPR-targeted ligands based on glycoconjugated natural triterpenoids //Russian Chemical Bulletin. – 2019. – Т. 68. – №. 12. – С. 2331-2338. (Импакт-фактор Scopus 1.122)

Ямансаров, Э. Ю., Скворцов, Д. А., **Лопухов, А. В.**, Ковалев, С. В., Евтеев, С. А., Петров, Р. А., Клячко, Н. Л., Зык, Н. В., Белоглазкина, Е. К., Иваненков, Я. А., и Мажуга, А. Г. Новые лиганды ASGP-рецептора гепатоцитов на основе гликопроизводных природных тритерпеноидов //Известия Академии наук. Серия химическая. – 2019. – №. 12. – С. 2331-2338. (Импакт-фактор РИНЦ 1.005)

5. Reshitko, G. S., Yamansarov E.Yu., Evteev, S. A., Lopatukhina, E. V., Shkil' D.O, Saltykova, I. V., Kovalev, S. V, **Lopukhov A.V.**, Lobov, A. N., Kislyakov I.V., Burenina, O. Y., Klyachko, N. L., Garanina, A. S., Dontsova, O. A., Ivanenkov, Y. A., Erofeev A.S., Gorelkin P.V., Beloglazkina, E. K., and Majouga, A. G. Synthesis and evaluation of new trivalent ligands for hepatocyte targeting via the asialoglycoprotein receptor //Bioconjugate Chemistry. – 2020. – Т. 31. – №. 5. – С. 1313-1319. (Импакт-фактор Scopus 4.031)

6. Olshanova, A. S., Yamansarov, E. Y., Seleznev, E. I., Kovalev, S. V., **Lopukhov, A. V.**, Skvortsov, D. A., Evteev, S. A., Klyachko, N. L., Beloglazkina, E. K., Ivanenkov, Y. A., and Majouga, A. G. Synthesis of a new betulinic acid glycoconjugate with N-acetyl-d-galactosamine for the targeted delivery to hepatocellular carcinoma cells //Russian Chemical Bulletin. – 2020. – Т. 69. – №. 1. – С. 158-163. (Импакт-фактор Scopus 1.222)

Ольшанова, А. С., Ямансаров, Э. Ю., Селезнев, Е. И., Ковалев, С. В., **Лопухов, А. В.**, Скворцов, Д. А., Евтеев, С. А., Клячко, Н. Л., Белоглазкина, Е. К., Иваненков, Я. А., Мажуга, А. Г. Синтез нового конъюгата бетулиновой кислоты и N-ацетил-D-галактозамина для направленной доставки в клетки гепатоцеллюлярной карциномы //Известия Академии наук. Серия химическая. – 2020. – №. 1. – С. 158-163. (Импакт-фактор РИНЦ 1.062)

7. Seleznev, E. I., Yamansarov, E. Y., Lopatukhina, E. V., **Lopukhov, A. V.**, Skvortsov, D. A., Evteev, S. A., Yamansarova, E. T., Adalgareeva, A. Y., Klyachko, N. L., Beloglazkina, E. K., Ivanenkov, Y. A., and Majouga, A. G. Synthesis of allobetulin-based asialoglycoprotein receptor-targeted glycoconjugates //Mendelev Communications. – 2019. – Т. 29. – №. 5. – С. 526-528. (Импакт-фактор Scopus 1.694)

8. Majouga, A. G., Ivanenkov, Y. A., Veselov, M. S., **Lopukhov, A. V.**, Maklakova, S. V., Beloglazkina, E. K., Petr, V. B., Klyachko, N. L., Sandulenko, Y. B., Galkina, N. Y., and Koteliansky, V. E. Identification of novel small-molecule ASGP-R ligands //Current drug delivery. – 2016. – Т. 13. – №. 8. – С. 1303-1312. (Импакт-фактор Scopus 1.582)

На диссертацию и автореферат поступило 3 дополнительных отзыва, все положительные.

Выбор официальных оппонентов обусловлен их высокой компетентностью и наличием публикаций в области биотехнологии.

Диссертационный совет отмечает, что представленная диссертация на соискание ученой степени кандидата химических наук является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны и охарактеризованы нацеленные на рецепторы-лектины системы доставки биологически активных молекул. Результаты работы являются важными для развития биотехнологии и биомедицины. Содержание диссертации соответствует критериям, определенным пп. 2.1-2.5 Положения о присуждении ученых степеней в Московском государственном университете имени М.В. Ломоносова.

Диссертация представляет собой самостоятельное законченное исследование, обладающее внутренним единством. Положения, выносимые на защиту, содержат новые научные результаты и свидетельствуют о личном вкладе автора в науку:

1. Метод синтеза нацеленных катионных блок-сополимеров состава PEG-*b*-PLL и PEG-*b*-pAsp(DET) посредством ковалентной конъюгации с алкильной группой полимера с азид-модифицированным нацеливающим фрагментом позволяет получать продукты с высоким выходом.

2. Сшитые полиплексы состава PEG-*b*-PLL/ДНК имеют близкий к нейтральному заряд поверхности, низкую токсичность по отношению к макрофагам из костного мозга мыши (ВММФ), и эффективность трансфекции культуры ВММФ нацеленными на маннозный рецептор полиплексами превосходит таковую для ненацеленных в 8.2 раза.

3. Эффективность нацеленной на маннозный рецептор трансфекции клеток IC-21 зависит как от времени инкубации, так и от соотношения числа первичных аминогрупп полимера к числу ортоэфирных групп нуклеиновой кислоты (соотношения N/P).

4. Нацеленные на E-селектин сшитые блок-иономерные комплексы гидрофобизованного фермента супероксиддисмутаза и PEG-*b*-pAsp(DET) связываются эффективнее после облучения рентгеновским излучением как при доставке *in vitro* в клетки культуры HUVEC, так и при доставке *in vivo* в эндотелий сосудов головного мозга.

5. Нацеленный на ASGPR конъюгат бетулина *in vivo* в печени мыши накапливается в цитоплазматических везикулах гепатоцитов, а ненацеленный – на стенках сосудов и внешних сторонах мембраны гепатоцитов.

6. Параметр эффективности нацеливания может быть использован для оптимизации платформы нацеленной доставки биологически активных макромолекул в рамках одной серии экспериментов.

На заседании 28 июня 2022 года диссертационный совет принял решение присудить Лопухову Антону Владимировичу ученую степень кандидата химических наук по специальности 1.5.6 – «Биотехнология».

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 20 человек, из них 6 докторов наук по специальности 1.5.6 – «Биотехнология», участвовавших в заседании, из 22 человек, входящих в состав совета, проголосовал: за 20, против 0, недействительных бюллетеней 0.

Председатель диссертационного совета
д.х.н., проф., член-корр. РАН

Варфоломеев С.Д.

Ученый секретарь диссертационного совета
к.х.н.

Сакодынская И.К.

28 июня 2022 года