

Директору Федерального государственного
бюджетного учреждения науки
Институт органической химии
имени Н.Д. Зелинского РАН
академику М.П. Егорову

Я, Левашов Павел Андреевич, д.х.н., ведущий научный сотрудник, ио заведующего лабораторией мицеллярной энзимологии кафедры химической энзимологии химического факультета Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова согласен выступить официальным оппонентом диссертационной работы Авдеева Дмитрия Викторовича «Новый подход к синтезу биологически активных пептидов с дисульфидными связями», представленной на соискание учёной степени кандидата химических наук по специальности 1.4.9 – Биоорганическая химия в диссертационный совет Д 24.1.092.01 при Институте органической химии имени Н.Д. Зелинского РАН.

Ио заведующего лабораторией
мицеллярной энзимологии
кафедры химической энзимологии
химического факультета

МГУ имени М.В. Ломоносова, д.х.н., в.н.с.

Левашов

П.А. Левашов

12.02.2024



Сведения об официальном оппоненте
по диссертации Авдеева Дмитрия Викторовича «Новый подход к синтезу биологически активных пептидов с дисульфидными связями», представленной на соискание учёной степени кандидата химических наук по специальности 1.4.9 – Биоорганическая химия

Фамилия, имя, отчество	Левашов Павел Андреевич
Гражданство	Российская Федерация
Ученая степень, наименование отрасли науки, научных специальностей, по которым защищена диссертация	Доктор химических наук (03.01.04 - Биохимия, 03.01.06 - Биотехнология (в том числе бионанотехнологии))
Ученое звание	Без ученого звания
Полное наименование организации в соответствии с уставом	Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова»
Сокращенное наименование организации в соответствии с уставом	ФГБОУ ВО Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова
Ведомственная принадлежность организации	Министерство науки и высшего образования Российской Федерации
Полное наименование кафедры	Кафедра химической энзимологии
Почтовый индекс, адрес организации	119991, Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 3, химический факультет
Веб-сайт	http://www.chem.msu.ru/
Телефон	+7-916-6714704
Адрес электронной почты	levashov@yahoo.com, p.a.levashov@mail.ru
Список основных публикаций в рецензируемых изданиях за последние 5 лет	<p>1. Южаков С.В., Якимов А.Ю., Растрига Н.В., Гасанова Д.А., Климов Д.А., Смирнов С.А., Левашов П.А., Ферментативный лизис бактерий <i>Priestia megaterium</i> лизоцимом // Биотехнология, 2023, 39(4), 81-87.</p> <p>2. Rastriga N.V., Gasanova D.A., Levashov P.A., Adsorption of lysozyme on living cells of <i>Escherichia coli</i> and its bacteriolytic activity in the presence of glycine and charged amino acids // Moscow University Chemistry Bulletin, 2023, 78(2), 89-94.</p> <p>3. Григоренко В.Г., Андреева И.П., Мельничук Е.А., Левашов П.А., Иммуноферментный анализ аутоантител против β1-адренорецептора человека</p>

с использованием рекомбинантных антигенов // Вестник Московского университета. Серия 2: Химия, 2023, 64(2), 203-211.

4. Растрига Н.В., Гасанова Д.А., Левашов П.А., Адсорбция лизоцима на живых клетках *Escherichia coli* и его бактериолитическая активность в присутствии глицина и заряженных аминокислот // Вестник Московского университета. Серия 2: Химия, 2023, 64(2), 195-202.

5. Rastriga N.V., Klimov D.A., Gasanova D.A., Levashov P.A., Comparison of the individual and combined actions of charged amino acids and glycine on the lysis of *Escherichia coli* cells by human and chicken lysozyme // Process Biochemistry, 2023, 125, 190-197.

6. Rastriga N., Pakhomova T., Gasanova D., Smirnov S.A., Levashov P., The relationship between the enhancement of the bacteriolytic activity of lysozyme and the productive sorption of the enzyme on living bacterial cells in the presence of glycine and charged amino acid // FEBS open bio, 2022, 12(S1), 171.

7. Дмитриева О.А., Овчинникова Е.Д., Уткина Е.А., Левашов П.А., Афанасьева О.И., Адамова И.Ю., Покровский С.Н., Сорбент с синтетическим лигандом для удаления провоспалительных и проатерогенных компонентов из плазмы крови человека // Acta Naturae, 2021, 13(4), 47-52.

8. Lu W.-J., Smirnov S.A., Levashov P.A. General characteristics of the influence of surfactants on the bacteriolytic activity of lysozyme based on the example of enzymatic lysis of *Lactobacillus plantarum* cells in the presence of Tween 21 and SDS // Biochemical and Biophysical Research Communications, 2021, 575, 73-77.

9. Шнитко А.В., Чернышева М.Г., Бадун Г.А., Левашов П.А., Кинетический анализ как подход к исследованию особенностей комплексов лизоцим—плюроник // Известия Академии наук. Серия химическая, 2021, 7, 1400-1403.

10. Шнитко А.В., Чернышева М.Г., Смирнов С.А., Левашов П.А., Бадун Г.А., Плюроники и

	<p>бридж-35 уменьшают бактериолитическую активность лизоцима // Вестник Московского университета. Серия 2: Химия, 2020, 61(2), 114-118.</p> <p>11. Levashov P.A., Matolygina D.A., Dmitrieva O.A., Ovchinnikova E.D., Adamova I.Yu, Karelina N.V., Nelyub V.A., Ereemeev N.L., Levashov A.V., Covalently immobilized chemically modified lysozyme as a sorbent for bacterial endotoxins (lipopolysaccharides) // Biotechnology Reports, 2019, 24, e00381.</p> <p>12. Levashov P.A., Matolygina D.A., Ovchinnikova E.D., Adamova I.Yu, Gasanova D.A., Smirnov S.A., Nelyub V.A., Belogurova N.G., Tishkov V.I., Ereemeev N.L., Levashov A.V., The bacteriolytic activity of native and covalently immobilized lysozyme against Gram-positive and Gram-negative bacteria is differentially affected by charged amino acids and glycine // FEBS open bio, 2019, 9(3), 510-518.</p>
Являетесь ли Вы работником Института органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской Академии Наук (в том числе по совместительству)?	Не являюсь
Являетесь ли Вы работником (в том числе по совместительству) организации, где работает соискатель ученой степени, его научный руководитель?	Не являюсь
Являетесь ли Вы работником (в том числе по совместительству) организаций, где ведутся научно-исследовательские работы, по которым соискатель ученой степени является руководителем или работником организации-заказчика или исполнителем (соисполнителем)?	Не являюсь
Являетесь ли Вы членом Высшей аттестационной комиссии при Министерстве образования науки Российской Федерации?	Не являюсь

Являетесь ли Вы членом экспертных советов Высшей аттестационной комиссии при Министерстве образования науки Российской Федерации?	Не являюсь
Являетесь ли Вы членом диссертационного совета, принявшего диссертацию к защите?	Не являюсь
Являетесь ли Вы соавтором соискателя степени по опубликованным работам по теме диссертационного исследования?	Не являюсь

ИО заведующего лабораторией мицеллярной энзимологии
кафедры химической энзимологии
химического факультета
МГУ имени М.В. Ломоносова,
д.х.н., в.н.с.

Левашов П. А.

«18» февраля 2024 г.

Личную подпись *Левашов*
ЗАВЕРЯЮ:
Нач. отдела делопроизводства
химического факультета

Паланская В.



Отзыв

официального оппонента на диссертацию Авдеева Дмитрия Викторовича «Новый подход к синтезу биологически активных пептидов с дисульфидными связями», представленную на соискание учёной степени кандидата химических наук по специальности 1.4.9 – Биоорганическая химия.

Актуальность темы исследования

Диссертационная работа Авдеева Дмитрия Викторовича посвящена исключительно актуальной теме, а именно синтезу пептидов, имеющих в своём составе цикл с дисульфидной связью. Среди подобных пептидов имеется множество физиологически активных веществ, входящих в состав крайне востребованных фармацевтических препаратов с огромной эффективностью применения в медицине. При синтезе подобных пептидов на протяжении многих лет оставалась недостаточно решённой проблема выхода целевого продукта и связанные с этим проблемы очистки препаратов от исходных реагентов и побочных продуктов. Неэффективные методы синтеза лекарственных пептидов характеризуются не только избыточным расходом исходных реагентов, но и существенным усложнением процедур очистки препаратов от примесей, потенциально опасных для здоровья пациентов. Таким образом несовершенные методы синтеза существенно ухудшают качество препаратов, значительно увеличивают стоимость очищенных препаратов и соответственно ограничивают доступность лекарств для широких масс пациентов.

Новизна работы

В ходе работы над диссертацией был разработан новый универсальный высоко воспроизводимый подход для твердофазного синтеза физиологически активных пептидов с внутримолекулярной дисульфидной связью, отличающийся высоким выходом и низким содержанием побочных продуктов, что существенно упрощает последующую очистку целевого продукта до уровня фармакопейного качества. Автором всесторонне и тщательно экспериментально изучено и теоретически обосновано влияние на ход синтеза пептида выбора растворителя и метода замыкания дисульфидных связей. В работе было открыто, что при определённом способе конверсии Tgt-защищённого предшественника в циклический дисульфид при использовании вместо свободной N-концевой аминогруппы Вос-защищённой N-концевой аминогруппы существенно меняется выход целевого продукта и количество побочных продуктов. В работе доказана применимость и воспроизводимость метода как в лабораторном синтезе, так и при масштабировании до малотоннажного промышленного синтеза.

Научное и практическое значение

Результаты могут быть успешно использованы для разработки методов синтеза различных физиологически активных пептидов как для целей фармацевтической промышленности, так и для целей фундаментальных научных исследований. Кроме того, материал диссертации может стать прекрасной основой новых учебных курсов для студентов ВУЗов химических специальностей.

Общая характеристика работы

Диссертационная работа написана хорошим языком, построена по классической схеме, состоит из разделов «Литобзора», «Обсуждения результатов», «Экспериментальной части», «Выводов», «Списка литературы». Раздел «Литературный обзор» полностью соответствует проблемам, изучаемым в диссертации, очень грамотно и логично написан, может стать прекрасной основой для обзорной статьи или отдельной книги. Раздел «Обсуждение результатов» отражает всесторонне грамотный подход автора в исследовании. В разделе «Экспериментальной части» грамотно и достаточно подробно описаны использованные в работе методы. «Выводы» полностью соответствуют проделанной работе и отражают её содержание. «Список литературы» охватывает как классические публикации последних десятилетий, так и самую новейшую литературу последних лет по теме диссертационной работы.

Замечания по работе

В целом представленная диссертация весьма грамотно написана и подготовлена на высоком уровне, поэтому замечания к работе минимальны. В качестве незначительного замечания следует обратить внимание на то, что выводы в работе можно было сделать более конкретными, описав несколько более детально особенности новых подходов.


Также следует отметить, что диссертация Авдеева Дмитрия Викторовича имеет большой объём блестяще проведённых практических и теоретических исследований. Статьи, опубликованные по материалам диссертации по качеству и количеству полностью удовлетворяют требованиям к кандидатским диссертациям, однако остаётся большой потенциал в дополнительных блестящих статьях по проделанной работе, что в будущем необходимо отразить в дополнительных публикациях в высокорейтинговых международных изданиях, обеспечив более широкую международную известность выдающихся разработок российских химиков.

Сделанные замечания не снижают общей высокой оценки работы и никак не касаются новизны и достоверности полученных результатов.

Автореферат диссертации и опубликованные работы отражают основное содержание работы. Публикации автора подтверждают его высокий профессиональный уровень.

Диссертационная работа по новизне, практической значимости, достоверности результатов и обоснованности выводов удовлетворяет всем требованиям «Положения о порядке присуждения учёных степеней» (утверждено Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 с изменениями Постановлений Правительства РФ от: 21.04.2016 г. № 335; 02.08.2016 г. № 748; 29.05.2017 г. № 650; 20.03.2021 г. № 426, 26 октября № 1786), а её автор Авдеев Дмитрий Викторович заслуживает присуждения учёной степени кандидата химических наук по специальности 1.4.9 – Биоорганическая химия.

Официальный оппонент
ведущий научный сотрудник,
ио заведующего лабораторией мицеллярной энзимологии
кафедры химической энзимологии
химического факультета
Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения
высшего образования
Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова,
доктор химических наук по специальностям 03.01.04 – Биохимия и 03.01.06 -
Биотехнология (в том числе бионанотехнологии)

 Левашов Павел Андреевич

13 февраля 2024 г.

119991, Россия, Москва, Ленинские горы, д.1 строение 11Б.

Тел. +7-926-3035014 Я согласен на обработку моих персональных данных.

