

аттестационное дело № _____
дата защиты 15 марта 2023 г., протокол № 04

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 24.1.092.01

на базе Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт органической химии имени Н.Д. Зелинского» Российской академии наук (ИОХ РАН) по диссертации Крылова Вадима Борисовича на соискание ученой степени доктора химических наук.

Диссертация «Галактофуранозилсодержащие олигосахариды: синтез и приложение в иммунохимических исследованиях грибковых и бактериальных патогенов» по специальности 1.4.9 – Биоорганическая химия в виде научного доклада выполнена в Лаборатории химии гликоконъюгатов №52 ИОХ РАН и принята к защите 30 ноября 2022 г., протокол № 52 диссертационным советом 24.1.092.01 на базе Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук (ИОХ РАН), утвержденного решением ВАК Минобрнауки РФ (приказ №105/нк от 11 апреля 2012 года). Деятельность совета возобновлена 24 сентября 2021 года в соответствии с приказом № 964/нк.

Соискатель, Крылов Вадим Борисович, гражданин РФ, старший научный сотрудник Лаборатории химии гликоконъюгатов № 52 ИОХ РАН, защитил диссертацию на соискание ученой степени кандидата химических наук «Синтез сполна сульфатированных олигосахаридов, родственных природным полисахаридам фукоиданам» в 2010 г. на диссертационном совете Д 002.222.01, созданном на базе Института органической химии имени Н.Д. Зелинского Российской академии наук, диплом ДКН №129576.

Научный консультант – чл.-корр. РАН, доктор химических наук, заведующий Лабораторией химии гликоконъюгатов №52 ИОХ РАН Нифантьев Николай Эдуардович.

Официальные оппоненты:

1. Федоров Алексей Юрьевич, член-корреспондент РАН, доктор химических наук, заведующий Кафедрой органической химии

Химического факультета Национального исследовательского
Нижегородского государственного университета им. Н.И. Лобачевского;

2. Щекотихин Андрей Егорович, профессор РАН, доктор химических наук, Директор ФГБНУ "Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков имени Г.Ф. Гаузе", заведующий Лабораторией химической трансформации антибиотиков;
3. Курочкин Илья Николаевич, профессор, доктор химических наук, Директор Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института биохимической физики им. Н. М. Эмануэля Российской академии наук.

дали **положительные отзывы** о диссертации.

Ведущая организация – Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук (НИОХ СО РАН) – в своем **положительном заключении** на диссертацию (заключение составлено заведующей лабораторией фармакологических исследований НИОХ СО РАН, доктором биологических наук, профессором Татьяной Генриховной Толстиковой) указала, что диссертационная работа В.Б. Крылова является законченной научно-квалификационной работой и по актуальности, объему экспериментального материала, новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов полностью **соответствует требованиям ВАК РФ**, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук согласно пунктам 9 – 14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 г., и «Изменений, которые вносятся в Положение о присуждении ученых степеней», утвержденных постановлениями Правительства Российской Федерации №335 от 21 апреля 2016 г., №748 от 2 августа 2016 г., №650 от 29 мая 2017 г., №1024 от 28 августа 2017 г., №1168 от 1 октября 2018 г., №426 от 20 марта 2021 г., №1539 от 11 сентября 2021 г. и №1690 от 26 сентября 2022 г., а её автор – Крылов Вадим Борисович –

заслуживает присуждения ученой степени доктора химических наук по специальности 1.4.9 – Биоорганическая химия.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается близостью тематик научных работ: диссертационная работа относится к области органического синтеза природных соединений, галактофуранозилсодержащих олигосахаридов, а также их применению в иммунохимических исследованиях грибковых и бактериальных патогенов, разработке вакцин и диагностических тест-систем.

На диссертационную работу в виде научного доклада **поступило 5 положительных отзывов**, из них **3 полностью положительные** от:

1. Федерального государственного учреждения «Федеральный исследовательский центр «Фундаментальные основы биотехнологии» Российской академии наук» (ФИЦ Биотехнологии РАН), подписанный доктором химических наук, профессором, гл. научным сотрудником, заведующим лабораторией Инженерии биополимеров Варламовым В.П.;
2. Федерального государственного учреждения «Национальный исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения России, подписанный доктором медицинских наук, профессором, Заслуженным деятелем науки РФ, Заведующим лабораторией клеточного иммунитета Киселевским М.В.;
3. Федерального государственного учреждения «Федеральный исследовательский центр «Фундаментальные основы биотехнологии» Российской академии наук» (ФИЦ Биотехнологии РАН), подписанный доктором химических наук, профессором, руководителем отдела лиганд-рецепторных взаимодействий и биосенсорики, заведующим лабораторией иммунобиохимии Дзантиевым Б.Б.;

2 положительных отзыва с замечаниями от:

1. Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Федеральный исследовательский центр «Казанский научный центр Российской академии наук», Института органической и физической химии им. А. Е. Арбузова, подписанный доктором химических наук, профессором,

главным научным сотрудником лаборатории фосфорсодержащих аналогов природных соединений Катаевым В.Е.;

2. Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт химии Дальневосточного отделения Российской академии наук, подписанный доктором химических наук, профессором, чл.-корр. РАН Щипуновым Ю.А.;

Изложенные замечания по работе не носят принципиального характера, относятся к оформлению научного доклада и терминологии.

В дискуссии приняли участие:

д.х.н., проф. Вацадзе С.З. (заведующий лабораторией супрамолекулярной химии № 2 ИОХ РАН); д.х.н., проф. Веселовский В.В. (заведующий лабораторией полинепредельных соединений № 7 ИОХ РАН); д.х.н. Хомутов А.Р. (ведущий научный сотрудник Лаборатории молекулярных основ действия физиологически активных соединений ИМБ РАН); член-корр. РАН, д.х.н. Дильман А.Д. (заведующий лабораторией функциональных органических соединений № 8 ИОХ РАН; д.х.н. Газиева Г.А. (ведущий научный сотрудник Лаборатории азотсодержащих соединений № 19 ИОХ РАН), д.х.н., доцент Сухоруков А.Ю. (заведующий лабораторией химии органических и металлоорганических азот-кислородных систем № 9 ИОХ РАН); д.х.н., проф. Усов А.И. (главный научный сотрудник лаборатории химии гликоконъюгатов № 52 ИОХ РАН); д.х.н., проф. Еремин С.А. (ведущий научный сотрудник кафедры химической энзимологии МГУ им. М.В. Ломоносова); Яковенко А.Р (директор по биотехнологическим проектам группы компаний «Р-ФАРМ»).

Соискатель имеет 87 опубликованных работ, в том числе 45 статей в рецензируемых журналах по теме диссертации. Из них 33 статьи за период 2013-2022 гг. в журналах из списков Q1 и Q2, индексируемых в российских и международных информационно-аналитических системах научного цитирования Web of Science, Scopus, РИНЦ, а также рекомендованных ВАК.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. Krylov, V.B. Pyranoside-*into*-furanoside rearrangement: new reaction in carbohydrate chemistry and its application in oligosaccharide synthesis / V. B.

- Krylov, D. A. Argunov, D. Z. Vinnitskiy, S. A. Verkhnyatskaya, A. G. Gerbst, N. E. Ustyuzhanina, A. S. Dmitrenok, J. Huebner, O. Holst, H.-C. Siebert, N. E. Nifantiev // Chemistry – A European Journal. – 2014. V. 20. – P. 16516–16522. <http://doi.org/10.1002/chem.201405083>. – Q1 (2014)**
2. **Krylov, V.B.** The pyranoside-*into*-furanoside rearrangement of alkyl glycosides: scope and limitations / V. B. Krylov, D. A. Argunov, D. Z. Vinnitskiy, A. G. Gerbst, N. E. Ustyuzhanina, A. S. Dmitrenok, N. E. Nifantiev // Synlett. – 2016. – V. 27. – P. 1659–1664. <http://doi.org/10.1055/s-0035-1561595>. – Q2 (2016)
3. Gerbst, A.G. Driving force of the pyranoside-*into*-furanoside rearrangement / A. G. Gerbst, **V. B. Krylov**, D. A. Argunov, A. S. Dmitrenok, N. E. Nifantiev // ACS Omega. – 2019. – V. 4. – P. 1139–1143. <http://doi.org/10.1021/acsomega.8b03274>. – Q1 (2019)
4. Argunov, D.A. Convergent synthesis of isomeric heterosaccharides related to the fragments of galactomannan from *Aspergillus fumigatus* / D.A. Argunov, **V.B. Krylov**, N.E. Nifantiev // Organic & Biomolecular Chemistry. – 2015. – V. 13. – P. 3255–3267. <http://doi.org/10.1039/C4OB02634A>. – Q1 (2015).
5. Argunov, D.A. The Use of Pyranoside-*into*-Furanoside Rearrangement and Controlled O(5)→O(6) Benzoyl Migration as the Basis of a Synthetic Strategy To Assemble (1→5)-and (1→6)-Linked Galactofuranosyl Chains / D.A. Argunov, **V.B. Krylov**, N.E. Nifantiev // Organic Letters. – 2016. – V. 18. – P. 5504–5507. <http://doi.org/10.1021/acs.orglett.6b02735>. Q1 (2016).
6. **Krylov, V.B.** Synthesis of oligosaccharides related to galactomannans from *Aspergillus fumigatus* and their NMR spectral data / **V.B. Krylov**, D.A. Argunov, A.S. Solovev, M.I. Petruk, A.G. Gerbst, A.S. Dmitrenok, A.S. Shashkov, J.-P. Latgé, N.E. Nifantiev // Organic & Biomolecular Chemistry. – 2018. – V. 16. – P. 1188–1199. <http://doi.org/10.1039/C7OB02734F>. – Q1 (2018).
7. Argunov, D.A. Convergent synthesis of oligosaccharides structurally related to galactan I and galactan II of *Klebsiella pneumoniae* and their use in screening of antibody specificity / D. A. Argunov, A. S. Trostianetskaia, **V. B. Krylov**, E. A.

- Kurbatova, N. E. Nifantiev // European Journal of Organic Chemistry. – 2019. – V. 2019. – P. 4226–4232. <http://doi.org/10.1002/ejoc.201900389> – Q2 (2019).
8. Verkhnyatskaya, S.A. Pyranoside-*into*-furanoside rearrangement of 4-pentenyl glycosides in the synthesis of a tetrasaccharide-related to galactan I of *Klebsiella pneumoniae* / S.A. Verkhnyatskaya, **V.B. Krylov**, N.E. Nifantiev // European Journal of Organic Chemistry. – 2017. – V. 2017. – P. 710–718. <http://doi.org/10.1002/ejoc.201601413>. – Q2 (2017).
9. **Krylov, V.B.** Definitive structural assessment of enterococcal diheteroglycan / **V. B. Krylov**, A. G. Gerbst, D. A. Argunov, A. S. Dmitrenok, A. S. Shashkov, Z. Kaczynski, J. Huebner, O. Holst, N. E. Nifantiev // Chemistry – A European Journal. – 2015. – V. 21. – P. 1749–1754. <http://doi.org/10.1002/chem.201405857>. – Q1 (2015).
10. Laverde, D. Synthetic oligomers mimicking capsular polysaccharide diheteroglycan are potential vaccine candidates against encapsulated enterococcal infections / D. Laverde, F. Romero-Saavedra, D. A. Argunov, J. Enotarpi, **V. B. Krylov**, E. Kalfopoulou, C. Martini, R. Torelli, G. A. van der Marel, M. Sanguinetti, J. D. C. Codée, N. E. Nifantiev, J. Huebner // ACS Infectious Diseases. – 2020. – V. 6. – P. 1816–1826. <http://doi.org/10.1021/acsinfecdis.0c00063>. – Q1 (2020).
11. Dorokhova, V.S. Synthesis and conformational analysis of vicinally branched trisaccharide β -D-Galf-(1→2)-[β -D-Galf-(1→3)]- α -D-Galp from *Cryptococcus neoformans* galactoxylomannan / V. S. Dorokhova, A. G. Gerbst, B. S. Komarova, J. O. Previato, L. M. Previato, A. S. Dmitrenok, A. S. Shashkov, **V. B. Krylov**, N. E. Nifantiev // Organic & Biomolecular Chemistry. – 2021. – V. 19. – P. 2923–2931. <http://doi.org/10.1039/D0OB02071K>. – Q1 (2021).
12. Vinnitskiy, D.Z. The synthesis of heterosaccharides related to the fucoidan from *Chordaria flagelliformis* bearing an α -L-fucofuranosyl unit / D. Z. Vinnitskiy, **V. B. Krylov**, N. E. Ustyuzhanina, A. S. Dmitrenok and N. E. Nifantiev // Organic & Biomolecular Chemistry. – 2016. – V. 14. – P. 598–611. <http://doi.org/10.1039/C5OB02040A>. – Q1 (2016).

13. Gerbst, A.G. Computational and NMR conformational analysis of galactofuranoside cycles presented in bacterial and fungal polysaccharide antigens / A.G. Gerbst, **V.B. Krylov**, N.E. Nifantiev // Frontiers in Molecular Biosciences. – 2021. – V. 8. – 719396. <http://doi.org/10.3389/fmolb.2021.719396>. – **Q1 (2021)**.
14. Zhang, R. Lysozyme's lectin-like characteristics facilitates its immune defense function / R. Zhang, L. Wu, T. Eckert, M. Burg-Roderfeld, M. A. Rojas-Macias, T. Lütteke, **V. B. Krylov**, D. A. Argunov, A. Datta, P. Markart, N. E. Nifantiev // Quarterly Reviews of Biophysics. – 2017. – V. 50. – P. e9. <http://doi.org/10.1017/S0033583517000075>. – **Q1 (2017)**.
15. **Krylov, V.B.** Recent advances in the synthesis of fungal antigenic oligosaccharides / **V. B. Krylov**, L. Paulovičová, E. Paulovičová, Y. E. Tsvetkov, N. E. Nifantiev // Pure and Applied Chemistry. – 2017. – V. 89. – P. 885–898. <http://doi.org/10.1515/pac-2016-1011>. **Q2 (2017)**.
16. **Krylov, V.B.** Synthetic oligosaccharides mimicking fungal cell wall polysaccharides / **V.B. Krylov**, N.E. Nifantiev // Current Topics in Microbiology and Immunology. – 2020. – V. 425. – P. 1–16. http://doi.org/10.1007/82_2019_187.
17. Wong S.S.W. Potential of chemically synthesized oligosaccharides to define the carbohydrate moieties of the fungal cell wall responsible for the human immune response, using *Aspergillus fumigatus* galactomannan as a model / S. S. W. Wong, **V. B. Krylov**, D. A. Argunov, A. A. Karelina, J.-P. Bouchara, T. Fontaine, J.-P. Latgé, N. E. Nifantiev // mSphere. – 2020. – V. 5. – P. e5:e00688-19. <http://doi.org/10.1128/mSphere.00688-19>. **Q1 (2020)**.
18. Paulovičová, E. Immunobiological activity of synthetically prepared immunodominant galactomannosides structurally mimicking *Aspergillus galactomannan* / E. Paulovičová, L. Paulovičová, M. Hrubiško, **V. B. Krylov**, D. A. Argunov and N. E. Nifantiev // Frontiers in Immunology. – 2017. – V. 8. – P. 1273. <http://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01273>. – **Q1 (2017)**.

19. Krylov, V.B. Reinvestigation of carbohydrate specificity of EB-A2 monoclonal antibody used in the immune detection of *Aspergillus fumigatus* galactomannan / V. B. Krylov, A. S. Solovev, D. A. Argunov, J.-P. Latgé and N. E. Nifantiev // Heliyon. – 2019. – V. 5. – P. e01173. <http://doi.org/10.1016/j.heliyon.2019.e01173>. Q1 (2019).
20. Matveev, A.L. Novel mouse monoclonal antibodies specifically recognize *Aspergillus fumigatus* galactomannan / A. L. Matveev, V. B. Krylov, L. A. Emelyanova, A. S. Solovev, Y. A. Khlusevich, I. K. Baykov, T. Fontaine, J.-P. Latgé, N. V. Tikunova, N. E. Nifantiev // PloS One. – 2018. – V. 13. – P. e0193938. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0193938>. – Q1 (2019).
21. Kazakova, E.D. Biotinylated oligo- α -(1→ 4)-D-galactosamines and their N-acetylated derivatives: α -stereoselective synthesis and immunology application / E. D. Kazakova, D. V. Yashunsky, V. B. Krylov, J.-P. Bouchara, M. Cornet, I. Valsecchi, T. Fontaine, J.-P. Latge and N. E. Nifantiev // Journal of the American Chemical Society. – 2020. – V. 142. – P. 1175–1179. <http://doi.org/10.1021/jacs.9b11703>. Q1 (2020).
22. Komarova, B.S. Chemical synthesis and application of biotinylated oligo- α -(1→3)-D-glucosides to study the antibody and cytokine response against the cell wall α -(1→3)-D-glucan of *Aspergillus fumigatus* / B. S. Komarova, S. S. W. Wong, M. V. Orekhova, Y. E. Tsvetkov, V. B. Krylov, A. Beauvais, J.-P. Bouchara, J. F. Kearney, V. Aimanianda, J.-P. Latgé, N. E. Nifantiev // Journal of Organic Chemistry. – 2018. – V. 83. – P. 12965–12976. <http://doi.org/10.1021/acs.joc.8b01142>. Q1 (2018).
23. Paulovičová, E. Importance of *Candida* antigenic factors: structure-driven immunomodulation properties of synthetically prepared mannooligosaccharides in RAW264.7 macrophages / E. Paulovičová, L. Paulovičová, P. Farkaš, A. A. Karelin, Y. E. Tsvetkov, V. B. Krylov, N. E. Nifantiev // Frontiers in Cellular and Infection Microbiology. – 2019. – V. 9. – P. 378. <http://doi.org/10.3389/fcimb.2019.00378>. – Q1 (2019).

24. Krylov, V.B. Reinvestigation of carbohydrate specificity of EBCA-1 monoclonal antibody used for the detection of *Candida* mannan / V. B. Krylov, A. S. Solovev, I. A. Puchkin, D. V. Yashunsky, A. V. Antonets, O. Y. Kutsevalova, N. E. Nifantiev // Journal of Fungi – 2021. V. 7 – P. 504. [http://doi.org/10.3390/jof7070504 – Q1 \(2021\)](http://doi.org/10.3390/jof7070504).
25. Matveev, A.L. Novel mouse monoclonal antibodies specifically recognizing β -(1→3)-D-glucan antigen / A. L. Matveev, V. B. Krylov, Y. A. Khlusevich, I. K. Baykov, D. V. Yashunsky, L. A. Emelyanova, Y. E. Tsvetkov, A. A. Karelina, A. V. Bardashova, S. S. W. Wong, V. Aimanianda, J.-P. Latgé, N. V. Tikunova and N. E. Nifantiev // PloS One. – 2019. – V. 14. P. e0215535. [http://doi.org/10.1371/journal.pone.0215535. Q1 \(2019\)](http://doi.org/10.1371/journal.pone.0215535).
26. Krylov, V.B. Synthetic carbohydrate based anti-fungal vaccines / V.B. Krylov, N.E. Nifantiev // Drug Discovery Today: Technologies. – 2020. – V. 35-36. – P. 35–43. [https://doi.org/10.1016/j.ddtec.2020.11.002. Q1 \(2020\)](https://doi.org/10.1016/j.ddtec.2020.11.002).

ПОСТАНОВИЛИ

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

впервые обнаружен и исследован новый процесс в химии углеводов – пиранозид-фуранозидная перегруппировка, протекающая при кислотнопромотируемом исчерпывающем О-сульфатировании; установлен ее механизм, движущая сила и рамки применимости;

с использованием пиранозид-фуранозидной перегруппировки **впервые получена** широкая группа разнообразных по строению олигосахаридов, структурно родственных грибковым и бактериальным полисахаридам: галактоманнану *A. fumigatus*, О-цепи липополисахарида (ЛПС) *K. pneumoniae*, дигетерогликану *E. faecalis*, галактоксиломаннану *C. neoformans*;

изучено пространственное строение и конформационная подвижность фуранозидных циклов и показаны принципиальные изменения геометрии моносахаридов, вызванные введением сульфатов и других заместителей;

полученные данные использованы для моделирования углевод-белкового взаимодействия и открытия лектиновой функции лизоцима человека; изучен профиль углеводной специфичности антител у пациентов с грибковыми инфекциями; отобраны олигосахаридные лиганды с наилучшими диагностическими характеристиками для выявления хронического и аллергического бронхолегочного аспергиллеза; с использованием набора синтетических олигосахаридов продемонстрировано их иммуномодулирующее действие и способность индуцировать клеточную экспрессию цитокинов и хемокинов, определяющих выделение активных форм кислорода; изучена углеводная специфичность антител из коммерческих диагностических наборов, найдены ошибки в ранее описанных структурах распознаваемых эпитопов и определены возможные причины ложноположительных и ложноотрицательных результатов; разработан сэндвичевый иммуноферментный диагностикум для определения галактоманнанового маркера инвазивного аспергиллеза, а также прототипы аналитических тест-систем для определения углеводных маркеров грибковых заболеваний, основанные на электрохимическом и оптическом методах детектирования;

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что впервые проведено систематическое исследование новой реакции в химии углеводов, пиранозид-фуранозидной перегруппировки, протекающей при кислотнопромотируемом исчерпывающем О-сульфировании. Продемонстрирована эффективность данной реакции для получения целого ряда практически востребованных защищенных галактофуранозидов и их олигосахаридных производных. Изучены особенности пространственного строения синтезированных соединений и их конформационная подвижность, которая определяет реакционную способность полисульфатированных моносахаридов, а также распознавание галактофуранозилсодержащих олигосахаридов соответствующими рецепторами, антителами и лектинами.

Впервые получены масштабные тематические библиотеки микоантителов и продемонстрирована их значимость для выявления биологически активного эпитетопа, входящего в состав структурно гетерогенного природного полисахарида.

Применительно к проблематике диссертации результативно (эффективно, то есть с получением обладающих новизной результатов) впервые были получены следующие научные результаты:

Разработан удобный синтетический метод получения избирательно защищенных галактофуранозидных блоков, основанный на новой, впервые обнаруженной и исследованной автором реакции в химии углеводов – пиранозид-фуранозидной перегруппировке. Данные блоки могут быть использованы для получения разнообразных олигосахаридов, родственных грибковым и бактериальным патогенам, что было показано на целом ряде структурно разнообразных примеров. В результате данной работы проведены систематические синтетические исследования по получению целой серии олигосахаридов, родственных галактоманнану из *Aspergillus spp*. Впервые получены олигосахариды, родственные дигетерогликану *Enterococcus*, точная структура которого даже не была установлена из-за отсутствия соответствующих модельных олигосахаридов. В данной работе была впервые установлена конфигурация остатка молочной кислоты в дигетерогликане *E. faecalis*, которая представляется иммунологически значимым структурным элементом. Применение автором уникального синтетического метода, основанного на открытой им пиранозид-фуранозидной перегруппировке, для синтеза целевых структур позволило не только впервые получить столь сложные олигосахариды, но и впервые изучить их физико-химические и иммунобиологические характеристики. Эти результаты сформировали теоретическую основу для последующего создания разнообразных диагностикумов и вакцин для практического применения.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

с использованием синтезированных автором олигосахаридов и гликоконъюгатов на их основе (иммуногенов и покрывающих антигенов) был создан сэндвичевый иммуноферментный диагностикум GalMAg-ИФА для определения галактоманнанового маркера инвазивного аспергиллеза; таким образом, был осуществлен полный цикл разработки диагностикума, включающий выбор и синтез маркерных олигосахаридов, получение иммуногенов и покрывающих антигенов, генерацию специфических моноклональных антител, сборку тест-системы, клиническую апробацию, регистрацию, организацию производства и вывод продукта на рынок.

Кроме иммуноферментного диагностикума сэндвичевого типа в рамках данного диссертационного исследования были созданы аналитические тест-системы для определения углеводных маркеров грибковых заболеваний, основанные на других физических принципах детектирования.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:
экспериментальные работы выполнены на высоком уровне, анализ полученных веществ проведен на современном сертифицированном оборудовании, обеспечивающем надежность полученных данных. Состав и структура соединений, обсуждаемых в диссертационной работе, доказаны методами ЯМР ^1H -, ^{13}C -спектроскопии, в том числе с привлечением двухмерных гомо- и гетероядерных экспериментов (COSY, HSQC, ROESY, NOESY, HMBC и др.), а также методами масс-спектрометрии высокого разрешения. Результаты всех иммунобиологических экспериментов воспроизводимы и статистически достоверны.

Идея базируется на обобщении и анализе литературных данных и находится в поле современных научных представлений о химии и биохимии углеводов, согласуется и дополняет опубликованные в научной литературе данные по методам синтеза и свойствам галактофуранозилсодержащих олигосахаридов, тематика диссертации является новой для ИОХ РАН; в работе использованы современные системы сбора и обработки научно-технической информации: электронные базы данных Reaxys (Elsevier), SciFinder (Chemical Abstracts

Service), Web of Science (Thomson Reuters), Scopus (Elsevier), PubMed (NLM) и PubChem (NLM), а также полные тексты научных статей и книг.

Личный вклад соискателя состоит в поиске, анализе и обобщении научной информации по синтетическим методам и иммунологической активности галактофуранозилсодержащих олигосахаридов. Крылов В.Б. самостоятельно выполнял или непосредственно руководил выполнением описанных в диссертации химических экспериментов. Значительная часть биологических экспериментов выполнена Крыловым В.Б. единолично либо с его непосредственным участием. Биологические и биоаналитические исследования проводились совместно с сотрудниками НИИ Вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Всероссийского научно-исследовательского института оптико-физических измерений, Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова, Института синтетических полимерных материалов им. Н.С. Ениколопова РАН. Крылов В.Б. обрабатывал и интерпретировал полученные результаты, осуществлял апробацию работ на конференциях и выполнял подготовку публикаций по выполненным исследованиям.

Диссертация охватывает вопросы поставленной научной задачи по исследованию нового процесса в химии углеводов – пиранозид-фуранозидной перегруппировки (ПФП), протекающей при исчерпывающем сульфатировании полигидроксильных производных углеводов в присутствии сильных кислот, с изучением границ применения в синтезе сложных галактофуранозилсодержащих олигосахаридов, родственных антигенным полисахаридам грибковых и бактериальных патогенов, а также исследованием конформационных и иммунохимических свойств полученных соединений. Диссертационная работа соответствует критерию внутреннего единства, что подтверждается наличием последовательного плана исследования, основной идеальной линии, законченности исследования, концептуальности и взаимосвязи выводов. Опубликованные в печати работы в полной мере отражают основное

содержание работы. Тематика диссертации соответствует Приоритетным направлениям развития науки, технологий и техники РФ и Перечню критических технологий РФ.

Диссертационный совет пришёл к выводу, что диссертация представляет собой научно-квалификационную работу, которая соответствует критериям, установленным в п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 г., и «Изменений, которые вносятся в Положение о присуждении ученых степеней», утвержденных постановлениями Правительства Российской Федерации №335 от 21 апреля 2016 г., №748 от 2 августа 2016 г., №650 от 29 мая 2017 г., №1024 от 28 августа 2017 г., №1168 от 1 октября 2018 г., №426 от 20 марта 2021 г., №1539 от 11 сентября 2021 г. и №1690 от 26 сентября 2022 г., а именно, в диссертации разработаны следующие теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как научное достижение: установлен механизм пиранозид-фуранозидной перегруппировки, её движущая сила и зависимость от структуры пиранозных субстратов. Разработан новый метод получения сложных избирательно защищенных галактофуранозидных синтетических блоков для сборки олигосахаридов. Синтезирована широкая группа разнообразных по строению олигосахаридов, структурно родственных грибковым и бактериальным полисахаридам. Установлены основные закономерности пространственного строения замещенных галактофуранозидов и их олигосахаридных производных. Были созданы аналитические тест-системы для определения углеводных маркеров грибковых заболеваний, основанные на различных физических принципах детектирования, а также сформирована теоретическая основа для последующего создания других типов диагностикумов и вакцин, востребованных для практического применения.

На основании этого диссертационный совет принял решение присудить Крылову Вадиму Борисовичу ученую степень доктора химических наук по специальности 1.4.9 – Биоорганическая химия.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 19 человек, из них 19 докторов наук (в том числе 7 докторов наук по профилю рассматриваемой диссертации), участвовавших в заседании, из 24 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за присуждение ученой степени 19, против присуждения ученой степени 0, недействительных бюллетеней 0.

Председатель диссертационного совета,
Директор ИОХ РАН, академик

М.П. Егоров

Ученый секретарь
диссертационного совета д.х.н.

Г.А. Газиева

15 марта 2023 года