

Заключение диссертационного совета МГУ.014.1
по диссертации на соискание ученой степени кандидата наук
Решение диссертационного совета от «29» октября 2025 г. № 107
О присуждении Зыку Николаю Юрьевичу, гражданину Российской Федерации
ученой степени кандидата химических наук.

Диссертация «Синтез двойных конъюгатов терапевтических препаратов с лигандами простатического специфического мембранного антигена» по специальностям 1.4.3. Органическая химия и 1.4.16. Медицинская химия принята к защите диссертационным советом 8 сентября 2025 года, протокол № 106а

Соискатель Зык Николай Юрьевич 1998 года рождения в 2021-2025 гг. обучался в очной аспирантуре химического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», которую успешно окончил в 2025 году.

Соискатель в настоящее время работает в должности младшего научного сотрудника научно-методической научно-исследовательской лаборатории органических реагентов кафедры органической химии химического факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова».

Диссертация выполнена на кафедре органической химии химического факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова».

Научные руководители:

Мачулкин Алексей Эдуардович, кандидат химических наук, ведущий научный сотрудник кафедры органической химии химического факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»

Белоглазкина Елена Кимовна, доктор химических наук, доцент, в должности профессора кафедры органической химии химического факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»

Официальные оппоненты:

Кочетков Константин Александрович, доктор химических наук, профессор, заведующий лабораторией гомолитических реакций элементоорганических соединений № 128 отдела элементоорганических соединений Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской академии наук

Бутов Геннадий Михайлович, доктор химических наук, профессор, заместитель директора по научно-исследовательской работе, заведующий кафедрой «Химия, технология и оборудование химических производств» Волжского политехнического института (филиала) Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный технический университет»

Зефирова Ольга Николаевна, доктор химических наук, доцент, работает в должности профессора лаборатории медицинской химии кафедры медицинской химии и тонкого

органического синтеза химического факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»

дали положительные отзывы на диссертацию.

Выбор официальных оппонентов обосновывался компетентностью данных ученых в области синтеза биологически активных органических соединений, противоопухолевых агентов, а также имеющимися у них научными публикациями по теме, родственной теме диссертации и способностью определить научную и практическую значимость исследования.

Соискатель имеет 20 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации 5 работ, из них 5 статей, опубликованных в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных для защиты в диссертационном совете МГУ по специальностям и отрасли наук.

1. Machulkin, A.E., Uspenskaya, A.A., Zyk, N.U., Nimenko, E.A., Ber, A.P., Petrov, S.A., Polshakov, V.I., Shafikov, R.R., Skvortsov, D.A., Plotnikova, E.A., Pankratov, A.A., Smirnova, G.B., Borisova, Y.A., Pokrovsky, V.S., Kolmogorov, V.S., Vaneev, A.N., Khudyakov, A.D., Chepikova, O.E., Kovalev, S.V., Zamyatnin, A.A., Erofeev, A.S., Gorelkin, P.V., Beloglazkina, E.K., Zyk, N.V., Khazanova, E.S., and Majouga, A.G. Synthesis, characterization and preclinical evaluation of small-molecule prostate-specific membrane antigen targeted monomethyl auristatin e conjugate // *Journal of Medicinal Chemistry* – 2021. – Vol. 64. – № 23 – P. 17123-17145. EDN: XLFMLK. Импакт-фактор 6,8 (JIF). Объем 3,043 п.л. Личный вклад автора – 15%.

2. Zyk, N.Y., Ber, A.P., Nimenko, E.A., Shafikov, R.R., Evteev, S.A., Petrov, S.A., Uspenskaya, A.A., Dashkova, N.S., Ivanenkov, Y.A., Skvortsov, D.A., Beloglazkina, E.K., Majouga, A.G., and Machulkin, A.E. Synthesis and initial in vitro evaluation of PSMA-targeting ligands with a modified aromatic moiety at the lysine ϵ -nitrogen atom // *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*– 2022. – Vol. 71. – P. 128840. EDN: YWTFYF. Импакт-фактор 2,2 (JIF). Объем 0,681 п.л. Личный вклад автора – 30%.

3. Zyk, N.Y., Petrov, S.A., Zavertkina, M.V., Uspenskaya, A.A., Krasnikov, P.A., Dashkova, N.S., Beloglazkina, E.K., Majouga, A.G., Zyk, N.V., and Machulkin, A.E. Choice of the optimal synthetic approach for the polypeptide ligands of prostatic specific membrane antigen preparation // *Mendeleev Communications*– 2023. – Vol. 33. – № 4 – P. 472-475. EDN: SOUGJU. Импакт-фактор 1,7 (JIF). Объем 0,374 п.л. Личный вклад автора – 35%.

4. Zyk, N.Y., Garanina, A.S., Plotnikova, E.A., Ber, A.P., Nimenko, E.A., Dashkova, N.S., Uspenskaia, A.A., Shafikov, R.R., Skvortsov, D.A., Petrov, S.A., Pankratov, A.A., Zyk, N.V., Majouga, A.G., Beloglazkina, E.K., and Machulkin, A.E. Synthesis of prostate-specific membrane antigen-targeted bimodal conjugates of cytotoxic agents and antiandrogens and their comparative assessment with monoconjugates // *International Journal of Molecular Sciences*– 2023. – Vol. 24. – № 14 – P.11327. EDN: HYYCDJ. Импакт-фактор 4,9 (JIF). Объем 2,314 п.л. Личный вклад автора – 40%.

5. Zyk, N.Y., Kolchanova, A.Yu., Volkova, N.S., Uspenskaia, A.A., Skvortsov, D.A., Beloglazkina, E.K., Zyk, N.V., Majouga, A.G., and Machulkin, A.E. A novel molecular platform for codelivery of monomethyl auristatin E and ispinesib to prostate cancer cells // *Mendeleev Communications* – 2025. – Vol. 35. – № 4 – P.440-443. EDN: ENAWEU. Импакт-фактор 1,7 (JIF). Объем 0,348 п.л. Личный вклад автора – 50%.

На диссертацию и автореферат поступило 4 дополнительных отзыва, все положительные.

Диссертационный совет отмечает, что представленная диссертация на соискание ученой степени кандидата химических наук является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований содержится решение задач, имеющих значение для развития органической и медицинской химии:

- Разработаны и оптимизированы методы получения новых лигандов простатического специфического мембранного антигена с различными замещёнными бензильными фрагментами в ϵ -положении лизина. Для синтезированных соединений проведены *in vitro* исследования ингибирующей активности.

- Впервые предложен способ синтеза соединений-предшественников лигандов простатического специфического мембранного антигена с концевой аминогруппой как точкой последующего конъюгирования, основанный на иммобилизации остатка 1,3-диаминопропана на твердофазном носителе. Проведён сравнительный анализ с альтернативной стратегией получения подобных соединений, использующей комбинацию твердофазного подхода и синтеза в растворе.

- Осуществлён синтез четырёх ранее не описанных лигандов простатического специфического мембранного антигена, пригодных к созданию на их основе бимодальных конъюгатов. Проведены исследования ингибирующей активности полученных лигандов *in vitro*.

- Разработаны и оптимизированы методы получения бимодальных конъюгатов лигандов простатического специфического мембранного антигена с терапевтическими агентами, обладающими различным механизмом действия: монометил ауристатин Е, доцетаксел, абиратерон, энзалутамид и испинесиб.

- Проведены *in vivo* исследования противоопухолевой активности двух полученных бимодальных конъюгатов на ксенографтных моделях рака предстательной железы с различным уровнем экспрессии простатического специфического мембранного антигена.

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) Лиганды на основе мочевины (*((S)*-5-амино-1-карбокспентил)карбамоил)-*L*-глутаминовой кислоты с различными заместителями в бензильном фрагменте при ϵ -аминогруппе лизина, способные ингибировать активность простатического специфического мембранного антигена, могут быть получены методом жидкофазного пептидного синтеза;

- 2) Синтез соединений-предшественников лигандов простатического специфического мембранного антигена может быть осуществлён за счёт иммобилизации 1,3-диаминопропана на 2-хлортритил хлоридной смоле и последующего твердофазного пептидного синтеза;

- 3) Синтез лигандов на основе мочевины (*((S)*-5-амино-1-карбокспентил)карбамоил)-*L*-глутаминовой кислоты, способных ингибировать простатического специфического мембранного антигена и пригодных к созданию на их

основе бимодальных конъюгатов, может быть осуществлён с использованием комбинации твердофазного подхода и синтеза в растворе;

4) Бимодальные конъюгаты с двумя терапевтическими агентами могут быть получены последовательным присоединением к лиганду простатического специфического мембранного антигена соответствующих функциональных фрагментов за счёт реакций [3+2]-азидалкинового циклоприсоединения и ацилирования;

5) Синтезированные конъюгаты лигандов простатического специфического мембранного антигена с парами препаратов доцетаксел/абиратерон, монометил ауристатин Е /абиратерон, монометил ауристатин Е /энзалутамид, монометил ауристатин Е /испинесиб демонстрируют селективность и цитотоксичность в отношении простатического специфического мембранного антигена положительных клеточных линий *in vitro*;

На заседании 29 октября 2025 года диссертационный совет принял решение присудить Зыку Николаю Юрьевичу ученую степень кандидата химических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 22 человек, из них 10 докторов наук по специальности 1.4.3. Органическая химия, 4 доктора наук по специальности 1.4.16. Медицинская химия, участвовавших в заседании, из 23 человек, входящих в состав совета (из них 4 человека дополнительно введены на разовую защиту), проголосовали: за 22, против 0, недействительных бюллетеней 0.

Зам. председателя
диссертационного совета МГУ.014.1
д.х.н., профессор, член-корреспондент РАН

Ненайденко В.Г

Ученый секретарь
диссертационного совета МГУ.014.1
к.х.н.

Малошицкая О.А.

29.10.2025.