

ОТЗЫВ

официального оппонента Навроцкого Максима Борисовича
на диссертационную работу Калинина Станислава Алексеевича
«Дизайн и синтез изоформно-селективных ингибиторов карбоангидразы
человека для биомедицинских приложений», представленную на соискание
ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.16 –
Медицинская химия

Диссертационная работа Станислава Алексеевича посвящена разработке новых функциональных производных бензолсульфонамида и его гетероциклических биоизостерических аналогов представляющих собой потенциальные блокаторы металлофермента – карбоангидразы человека. Последний играет важную роль во многих физиологических процессах, где выступает катализатором превращения углекислого газа в гидрокарбонат анион. В связи с этим, современная фармакология рассматривает ингибиторы этого фермента как многообещающие средства терапии широкого спектра патологических состояний различной степени тяжести, включая социально-значимые заболевания.

С позиции химии лекарств, важное значение отводится повышению избирательности действия ингибиторов карбоангидразы человека с целью создания препаратов, подавляющих активность одних изоформ фермента и, практически, не оказывающих влияния на другие его изоформы.

В свете написанного выше, работа соискателя, безусловно, является актуальной, как фундаментальное исследование, направленное на выявление структурных особенностей, оказывающих решающее влияние при селективном ингибировании отдельных изоформ карбоангидразы человека, для выбранного и обоснованного диссертантом хемотипа.

Диссертационная работа построена традиционно и включает в себя вводную часть, аналитический обзор литературы по тематике исследования, раздел связанный с обсуждением впервые полученных соискателем научных

результатов, описание методик выполнения экспериментов, основных выводов и списка цитируемой литературы.

Обзор литературы, представленный диссертантом, демонстрирует всесторонний охват опубликованных в открытой печати данных о структуре, свойствах и наличии в организме различных изоферментов карбоангидразы. Наряду с этим значительное внимание отводится блокаторам активности этого фермента и его клинически значимых изоформ. Также приведен анализ подходов к рациональному дизайну ингибиторов карбоангидразы, выполнена оценка спектра возможностей многокомпонентных реакций в получении соответствующих соединений.

Перечень цитируемой литературы насчитывает 218 источников. Общий объем работы составляет 200 машинописных листов, иллюстрированных 44 рисунками, 29 схемами и 8 таблицами. Диссертация содержит 1 приложение.

На основании данных обзора литературы, соискателем была сформулирована основная цель диссертации – демонстрация возможностей рациональных подходов к созданию блокаторов карбоангидразы человека, обладающих повышенной селективностью в отношении отдельных изоформ этого фермента.

Для достижения поставленной цели, соискателем были сформулированы и решены задачи по разработке и получению серии сульфонамидов – потенциальных селективных ингибиторов отдельных изоферментов карбоангидразы человека; по анализу наиболее значимых закономерностей взаимосвязи химической структуры и активности в ряду полученных веществ; разработке более перспективных соединений относящихся к данному хемотипу, на основе сформулированных закономерностей типа «структура-активность» с использованием фундаментальных методов компьютерной химии; по исследованию биологической активности полученных веществ в условиях эксперимента *in vitro*.

Научно-практическая значимость работы заключается в том, что диссертантом были получены сульфонамиды различной структуры. Они были

охарактеризованы как новые ингибиторы карбоангидразы человека обладающие высокой активностью по заданному параметру, в сочетании с повышенной селективностью действия. Кроме этого, предложены эффективные и оригинальные подходы к получению этих веществ, основанные на многокомпонентных реакциях. С использованием методов компьютерной химии предприняты успешные попытки к разработке структур целевых соединений, обладающих улучшенным профилем фармакологической активности.

Методология и методы исследования, равно как и степень достоверности полученных результатов, сомнений не вызывают.

Следует отметить высокий уровень апробации научных результатов полученных соискателем, что подтверждается представлением соответствующих данных в ходе профильных симпозиумов и конференций, в том числе - с международным участием.

Признание результатов диссертационной работы научным сообществом находит отражение в публикациях соискателя по теме работы и не вызывает сомнений. В активе диссертанта значатся 13 статей в ведущих профильных изданиях рекомендованных ВАК РФ и относящихся к $Q1$ и $Q2$ по метрике баз данных *Scopus* и *Web of Science*.

Внимательное изучение диссертационной работы позволяет заключить успешное решение поставленных в ней задач и достижение основной цели. Сформулированные научные положения и выводы являются обоснованными, автореферат диссертации и список публикаций диссертанта находятся в полном соответствии с содержанием работы.

Диссертация Станислава Алексеевича выполнена в ключе специальности 02.00.16 – Медицинская химия, согласно пунктам паспорта специальности: 1 (а, б, в), 3, 6 и 8.

Несмотря на общую положительную оценку работы, в ходе ознакомления с диссертацией возникли некоторые вопросы и замечания, нуждающиеся в комментариях со стороны соискателя.

1) Работа не лишена редакционных неточностей и опечаток. Кроме этого, что свойственно подавляющему большинству русскоязычных публикаций по химии лекарств, диссертация Станислава Алексеевича грешит избытком англоязычных терминов в русскоязычной транслитерации. Подавляющее большинство этих понятий с успехом могут быть переведены на русский язык. В этом свете, вполне обоснованным, применительно к научным текстам, в целом, представляется следующее заключение сенатора Пушкова А.К.: «Пора спасти русский язык от трендов, трэша и фрэша, лойферов, хайпа, пилинга и спонжиков, маркетов, всяческих сити, бро кейсов и фейсов, трекингов, скаутингов и рекрутингов, а также, по возможности, панельных дискуссий: панель в русском – не про дискуссии.» ©

2) Основной особенностью большинства полученных автором соединений является конформационная жесткость, связанная с тем, что в молекулах этих веществ присутствуют цепочки из 2-3 планарных ароматических или гетероароматических фрагментов, разделенных между собой простыми σ -связями. Безусловно, эта особенность структуры существенно облегчает возможности очистки целевых соединений путем кристаллизации и выделения их в чистом виде с хорошим выходом. В тоже время работа Timothy J. Ritchie и Simon J.F. Macdonald'a (T.J. Ritchie et al., *Drug Discovery Today* **14** (21-22), 1011, 2009) свидетельствует о том, что приумножение числа ароматических ядер в расчете на одну «малую» молекулу существенно снижает её шансы на успех в качестве субстанции потенциально лекарственного препарата. Аналогично, F. Lovering и соавторы (F. Lovering et al., *J. Med. Chem.* **52** (21), 6752, 2009) отмечают сильную взаимосвязь между относительным содержанием sp^3 -гибридизованных атомов в молекуле вещества и его перспективностью как средства фармакотерапии. Трехмерные структуры имеют больше шансов, чем плоские.

В связи с написанным выше, хотелось бы получить комментарии соискателя о перспективности полученных им соединений-лидеров, как вероятных субстанций лекарственных препаратов.

3) В ряде случаев, при конструировании молекул новых ингибиторов карбоангидразы автор использует биоизостерическую замену бензольного кольца на тиофеновое. Известно, что такой подход, зачастую, приводит к существенному повышению гепатотоксических свойств полученных соединений, а также способствует проявлению их канцерогенной активности (возникновение гепатокарциномы). Характерными примерами такого рода являются тиофеновый аналог Диазепам (Клотиазепам), обладающий значительно большей гепатотоксичностью, чем сам Диазепам (F. Habersetzer et al., *J. Hepatol.*, **9** (2), 256, 1989), тиофенсодержащие структурные аналоги антигистаминных препаратов – производных этилендиамина, которые могут вызывать гепатокарциному, например – Метопирилен (W. Lijinsky et al., *Science* **209**, 817, 1980; K. L. Steinmetz et al., *Carcinogenesis* **9**, 959, 1988). В этом свете возникает вопрос к диссертанту: какую цель он преследовал вводя в структуру целевых сульфаниламидов тиофеновое ядро взамен бензольного?

4) В своей работе автор описывает ряд новых высокоактивных и селективных ингибиторов карбоангидразы человека. Также приводятся описания оригинальных методов получения этих соединений. В этой связи, вопрос о наличии в работе элемента «*know-how*» является риторическим, однако вызывает недоумение отсутствие у соискателя объектов интеллектуальной собственности. С чем это связано?

5) В настоящее время остро стоит проблема загрязнения объектов окружающей среды ксенобиотиками. Большинство пресноводных рек и водоемов характеризуются превышением ПДК по ряду антибактериальных средств, в числе которых лидирует триметоприм (<https://www.york.ac.uk/news-and-events/news/2019/research/antibiotics-found-in-some-of-worlds-rivers/>). В этой связи, представляется целесообразным сместить акцент в поиске новых лекарственных средств в пользу веществ, которые не чужды природе, так как даже самый успешный лекарственный препарат рано или поздно экскретируется в неизменном виде или в форме метаболитов в окружающую среду. В этом свете появляется вопрос к автору работы: известны ли на

сегодняшний день ингибиторы карбоангидразы человека природного происхождения, и как соотносятся их эффективность и селективность с синтетическими аналогами?

Заданные вопросы и замечания не снижают общей положительной оценки работы.

На основании выполненного анализа диссертации Калинина Станислава Алексеевича можно заключить, что работа соответствует п. 9 Положения о присуждении ученых степеней №842, утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013г. (в редакции Постановления Правительства Российской Федерации №1168 от 01.10.2018г.), а её автор – Калинин Станислав Алексеевич, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.16 – Медицинская химия.

Официальный оппонент:

доктор химических наук
по специальностям 02.00.03 – Органическая химия и
02.00.16 – Медицинская химия,
кандидат фармацевтических наук по специальности
15.00.02 – Фармацевтическая химия, фармакогнозия
профессор, заведующий кафедрой «Органическая химия»
ФГБОУ ВО ВолгГТУ

Навроцкий Максим Борисович

Почтовый адрес: 400005 Волгоград, пр-т Ленина, д. 28

Телефон: +78442248135

Адрес электронной почты: maxim.navrozkiy@vstu.ru

Наименование организации: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный технический университет» (ФГБОУ ВО «ВолгГТУ»)

11 ноября 2019 г.

