

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 002.102.02,  
СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО  
БЮДЖЕТНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ НАУКИ ИНСТИТУТА ФИЗИОЛОГИЧЕСКИ  
АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК, ПО ДИССЕРТАЦИИ  
НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА НАУК

аттестационное дело № \_\_\_\_\_  
решение диссертационного совета от 24.12.2019 г., № 15

О присуждении Калинину Станиславу Алексеевичу, гражданину Российской Федерации, ученой степени кандидата химических наук.

Диссертация «Дизайн и синтез изоформно-селективных ингибиторов карбоангидразы человека для биомедицинских приложений» по специальности 02.00.16 (медицинская химия) принята к защите 21.10.2019 г., протокол № 12, диссертационным советом Д 002.102.02 на базе Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института физиологически активных веществ Российской академии наук (ИФАВ РАН), ведомственная принадлежность Министерство науки и высшего образования Российской Федерации (Минобрнауки РФ), 142432, г. Черноголовка Московской обл., Северный проезд, д. 1, утвержден приказом Минобрнауки РФ № 1235/нк от 19.12.2017 г.

Соискатель Калинин Станислав Алексеевич, 1992 года рождения, в 2016 г. окончил Естественно-географический факультет ФГБОУ ВПО «Ярославский государственный педагогический университет им. К.Д. Ушинского» по специальности «Педагогическое образование», профиль «Подготовка научно-педагогических и производственных кадров для фармпредприятий и исследовательских центров». С 2016 г. обучается в очной аспирантуре ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», а также работает в должности инженера-исследователя в лаборатории химической фармакологии Института химии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет».

Диссертация выполнена в лаборатории химической фармакологии Института химии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет» (СПбГУ). Научный руководитель – доктор химических наук, профессор РАН Красавин Михаил Юрьевич, заведующий лабораторией химической фармакологии СПбГУ.

Официальные оппоненты: Яровая Ольга Ивановна, доктор химических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории физиологически активных веществ ФГБУН Новосибирского института органической химии им. Н.Н.Ворожцова СО РАН, и Навроцкий Максим Борисович, доктор химических наук, профессор, зав. кафедрой органической химии ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный технический университет», дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация, ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова» (г. Москва), в положительном заключении, подписанном к.х.н., зам. зав. кафедрой медицинской химии и тонкого органического синтеза, вед. науч. сотр. Палюлиным Владимиром Александровичем, указала, что диссертационная работа «соответствует требованиям п.9 Постановления Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842 «О порядке присуждения ученых степеней»..., предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор Калинин Станислав Алексеевич заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности 02.00.16 – медицинская химия, химические науки».

Соискатель имеет 19 опубликованных работ (авторский вклад 70%), в том числе по теме диссертации 13 статей в рецензируемых изданиях общим объемом 15 печатных листов и 3 тезисов докладов на всероссийских и международных конференциях. Недостоверные сведения об опубликованных работах отсутствуют.

Наиболее значительные работы по теме диссертации:

1. **Kalinin S.**, Supuran C.T., Krasavin M. Multicomponent chemistry in the synthesis of carbonic anhydrase inhibitors // *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* 2016. V. 31(S4). P.185–199.
2. **Kalinin S.**, Kopylov S., Tuccinardi T., Saepgin A., Dar'in D., Angeli A., Supuran C.T., Krasavin M. Lucky Switcheroo: Dramatic Potency and Selectivity Improvement of Imidazoline Inhibitors of Human Carbonic Anhydrase VII // *ACS Med. Chem. Lett.* 2017. V. 8. P. 1105–1109.
3. Krasavin M., Shetnev A., Sharonova T., Baykov S., **Kalinin S.**, Nocentini A., Sharoyko V., Poli G., Tuccinardi T., Presnukhina S., Tennikova T.B., Supuran C.T. Continued exploration of 1,2,4-oxadiazole periphery for carbonic anhydrase-targeting primary arene sulfonamides: discovery of subnanomolar inhibitors of membrane-bound hCA IX isoform that selectively kill cancer cells in hypoxic environment // *Eur. J. Med. Chem.* 2019. V. 164. P. 92–105.

На автореферат диссертации поступило 4 отзыва, которые подписали:

- 1) д.х.н. Я.В. Бургарт, старший научный сотрудник ФГБУН Института органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН (г. Екатеринбург), – без замечаний;
- 2) к.б.н. Я.А. Иваненков, доцент, руководитель отдела медицинской химии ООО «Инсилико» (п. Сколково), – с вопросами о выборе метода синтеза производных 1,2,4-оксадиазола и возможности определения предпочтительной длины алифатического линкера *in silico* при оптимизации свойств молекулы;
- 3) д.х.н. К.П. Волчо, профессор РАН, гл.науч.сотр. лаборатории физиологически активных веществ ФГБУН Новосибирского института органической химии СО РАН (г. Новосибирск), – с вопросом об идентифицированных в ходе работы селективных ингибиторах II изоформы карбоангидразы человека;
- 4) к.х.н., В.З. Парчинский, зав. отделом заказного синтеза департамента инновационных химических разработок ООО «НИИ ХимРар» (г. Москва), – с замечанием по оформлению результатов докинга и вопросами об обосновании выбора изоформ карбоангидразы человека.

Выбор официальных оппонентов обосновывается близостью исследовательских тематик, а ведущей организации – ее известными достижениями в области медицинской химии, а также наличием специалистов по теме диссертации.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных исследований:

**разработаны** новые высокоактивные изоформно-селективные ингибиторы II, IV, VII и IX изоформ карбоангидразы человека, являющихся валидированными и/или активно изучаемыми мишенями в терапии различных заболеваний;

**предложены** эффективные стратегии поиска и оптимизации ингибиторов отдельных типов карбоангидразы человека, сопряженные с применением многокомпонентной химии и инструментов рационального дизайна;

**получены** и охарактеризованы новые сульфонамидпроизводные имидазолина, 1,2,4-оксадиазола, 5-оксопирролидина, 5-оксоморфолина и 5-оксопиперазина, удовлетворяющие медицинско-химическим критериям подобия лекарствам;

**рассмотрено** влияние положения различных заместителей и природы скаффолдов в полученных соединениях на ингибиторную активность и изоформную селективность в отношении целевых ферментов;

**проведены** исследования биологической активности широкого спектра соединений на культурах раковых клеток в условиях, моделирующих микроокружение опухолей в организме человека.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

**собрано и обобщено** значительное количество данных о взаимосвязи «структура–активность» для различных классов сульфонамидсодержащих ингибиторов карбоангидразы человека;

**раскрыты** перспективы применения многокомпонентной химии и инструментов рационального дизайна для создания избирательных ингибиторов карбоангидразы человека;

**изучены** вероятные причины, обуславливающие селективность действия идентифицированных ингибиторов IV и VII изоформ карбоангидразы человека;

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

**получен** широкий ряд не описанных в литературе соединений, проявляющих избирательную активность в отношении терапевтически значимых изоформ карбоангидразы человека, а также продемонстрировавших выраженное антипролиферативное действие на раковые клеточные линии;

**идентифицированы** соединения с привлекательным профилем биологического действия, перспективные для применения в физиологических исследованиях, разработки новых лекарств и прочих биомедицинских приложений;

**предложены** синтетические протоколы для синтеза сульфонамидсодержащих веществ нескольких привилегированных классов и пути повышения эффективности процесса создания изоформно-селективных ингибиторов карбоангидразы человека.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

**экспериментальные данные** получены на сертифицированном оборудовании, показаны сходимость и воспроизводимость результатов;

**теория** построена на известных представлениях об ингибировании металлоферментов молекулами и согласуется с опубликованными данными;

**идея** базируется на анализе публикаций зарубежных и отечественных коллективов, работающих в области создания ингибиторов карбоангидразы человека;

**установлено** качественное совпадение авторских результатов с результатами,

представленными в независимых источниках по данной тематике, в тех случаях, когда такое сравнение являлось обоснованным и необходимым.

Достоверность полученных результатов обеспечивается их хорошей воспроизводимостью, привлечением современных физико-химических методов исследования, в том числе спектроскопии ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ , масс-спектрометрии высокого разрешения и ВЭЖХ, применением широко используемого программного обеспечения, а также проведением биологических испытаний в контролируемых условиях с выполнением необходимого числа повторений.

Личный вклад соискателя состоит в постановке целей и задач исследования, проведении синтеза целевых соединений, их биологического тестирования на изолированных ферментах и клеточных моделях заболеваний, анализе полученных результатов, участии в проведении физико-химических исследований и молекулярного докинга, обобщении и интерпретации экспериментальных данных, а также в подготовке публикаций и апробации результатов исследования.

На заседании 24 декабря 2019 года диссертационный совет пришёл к выводу о том, что диссертация является научно-квалификационной работой, которая соответствует критериям, изложенным в п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденным постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 742 (в редакции от 01.10.2018 г. № 1168), а именно: в ней успешно решена задача создания изоформно-селективных ингибиторов карбоангидразы человека для биомедицинских приложений, что имеет существенное значение для развития медицинской химии, и принял решение присудить Калинину Станиславу Алексеевичу ученую степень кандидата химических наук. При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 14 человек, из них 5 докторов наук по специальности 02.00.16 медицинская химия, участвовавших в заседании, из 21 человека, входящих в состав совета, проголосовали: за 14, против 0, недействительных бюллетеней 0.

Председатель диссертационного совета

Ученый секретарь диссертационного совета

25.12.2019 г.

Подписи С.О. Бачурина и С.В. Афанасьевой заверяю.



*С.О. Бачурин*  
*С.В. Афанасьева*

Бачурин Сергей Олегович

Афанасьева Светлана Васильевна



ТЕРЕНТЬЕВА И. Л.