

**Федеральное государственное  
бюджетное учреждение науки  
Новосибирский институт органической  
химии им. Н.Н. Ворожцова  
Сибирского отделения  
Российской академии наук  
(НИОХ СО РАН)**

просп. Академика Лаврентьева, д. 9, г. Новосибирск,  
630090, Российская Федерация

Тел.: (383) 330-88-50, факс: (383) 330-97-52

E-mail: [benzol@nioch.nsc.ru](mailto:benzol@nioch.nsc.ru) <http://www.nioch.nsc.ru>

ОКПО 03533903, ОГРН 1025403651921

ИНН/КПП 5408100191/540801001

21.02.2023 № 15326-16-11/91

На № \_\_\_\_\_ от \_\_\_\_\_

*O согласии ведущей организации  
по диссертации*

Уважаемый Михаил Петрович!

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук (НИОХ СО РАН) выражает свое согласие на выполнение функций ведущей организации по диссертации Крылова Вадима Борисовича «Галактофуранозилсодержащие олигосахариды: синтез и приложение в иммунохимических исследованиях грибковых и бактериальных патогенов», представленную на соискание ученой степени доктора химических наук по специальности 1.4.9. – Биоорганическая химия, оформленную в виде научного доклада.

Настоящим подтверждаем, что соискатель ученой степени, научный консультант не являются сотрудниками НИОХ СО РАН, а также, что НИОХ СО РАН не является организацией, где ведутся научно-исследовательские работы, по которым соискатель ученой степени является руководителем или исполнителем (соисполнителем).

Отзыв будет рассмотрен на заседании расширенного семинара лаборатории фармакологических исследований НИОХ СО РАН.

Врио директора  
НИОХ СО РАН

к.х.н. Е.В. Суслов



**Сведения о ведущей организации**  
по диссертационной работе Крылова Вадима Борисовича  
**«Галактофуранозилсодержащие олигосахариды: синтез и приложение в иммунохимических исследованиях грибковых и бактериальных патогенов»,**  
представленной на соискание ученой степени доктора химических наук  
по специальности 1.4.9. – Биоорганическая химия в Диссертационный совет  
24.1.092.01 при Федеральном государственном бюджетном учреждении науки  
Институте органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук

Полное наименование организации	Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук
Сокращенное наименование организации	НИОХ СО РАН
Место нахождения	г. Новосибирск,
Почтовый адрес	Российская Федерация. 630090. г. Новосибирск, проспект Академика Лаврентьева, д.9
Телефон	(383)330-88-50
Адрес электронной почты	benzol@nioch.nsc.ru
Адрес официального сайта в сети Интернет	<a href="http://web.nioch.nsc.ru">http://web.nioch.nsc.ru</a>
Ф.И.О. (полностью), ученые степени, ученые звания, должности лиц, подписывающих отзывы	Татьяна Генриховна Толстикова, д.б.н. (3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология), профессор, заведующая лабораторией фармакологических исследований НИОХ СО РАН

- |   |   |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Список основных публикаций работников ведущей организации по теме диссертации в рецензируемых научных изданиях за последние 5 лет</li> </ul> | <ol style="list-style-type: none"> <li>Хвостов М.В., Толстикова Т.Г., Борисов С.А., Душкин А. В. Применение природных полисахаридов в фармацевтике // Биоорг. химия. – 2019. – Т. 45. – №. 6. – С. 563-575.<br/>[ Khvostov M. V., Tolstikova T. G., Borisov S. A., Dushkin A. V. Application of natural polysaccharides in pharmaceutics // Russ. J. Bioorg. Chem. – 2019. – V. 45. – P. 438.]</li> <li>Popov S.A., Semenova M.D., Baev D.S., Sorokina I. V, Zhukova N.A., Frolova T.S., Tolstikova T.G., Shults E.E., Turks M. Lupane-type conjugates with aminoacids, 1, 3, 4- oxadiazole and 1, 2, 5-oxadiazole-2-oxide derivatives: synthesis, anti-inflammatory activity and in silico evaluation of target affinity // Steroids. – 2019. – V. 150. – P. 108443.</li> <li>Sokolova A. S., Yarovaya O. I., Zybkina A. V., Mordvinova E. D., Shcherbakova N. S., Zaykovskaya A. V., Baev D. S., Tolstikova T. G., Shcherbakov D. N., Pyankov O. V., Maksyutov R. A., Salakhutdinov N. F. Monoterpenoid-based inhibitors of filoviruses targeting the glycoprotein-mediated entry process // Eur. J. Med. Chem. – 2020. – V. 207. – P. 112726.</li> <li>Okhina A.A., Rogachev A.D., Yarovaya O.I., Khvostov M. V, Tolstikova T.G., Pokrovsky A.G., Khazanov V.A., Salakhutdinov N.F. Development and validation of an LC-MS/MS method for the quantitative analysis of the anti-influenza agent camphecene in rat plasma and its application to study the blood-to-plasma distribution of the agent // J. Pharm. Biomed. Anal. – 2020. – V. 180. – P. 113039.</li> <li>Valiulin S. V, Onischuk A.A., Baklanov A.M., Dubtsov S.N., An'kov S. V, Shkil N.N., Nefedova E. V, Plokhotnichenko M.E., Tolstikova T.G., Dolgov A.M. Aerosol inhalation delivery of cefazolin in mice: pharmacokinetic measurements and antibacterial effect // Int. J. Pharm. – 2021. – V. 607. – P. 121013.</li> <li>Semenova M.D., Popov S.A., Sorokina I. V, Meshkova Y. V, Baev D.S., Tolstikova T.G., Shults E.E. Conjugates of lupane triterpenoids with arylpyrimidines: synthesis and anti- inflammatory activity // Steroids. – 2022. – P. 109042.</li> </ol> |
|---|---|

- |  |   |
|--|---|
|  | <p>7. Reshetnikov D.V. Ivanov, I. D., Baev, D.S., Rybalova, T.V., Mozhaitsev, E. S., Patrushev, S.S., Vavilin V. A., Tolstikova, T. G., and Shults, E.E. Design, Synthesis and Assay of Novel Methylxanthine – Alkynylmethylamine Derivatives as Acetylcholinesterase Inhibitors //Molecules 2022, 27, 8787.</p> <p>8. Mironov, M.E. Borisov, S.A. Rybalova, T.V. Baev, D.S. Tolstikova, T.G Shults. E.E. Synthesis of Anti-Inflammatory Spirostene-Pyrazole Conjugates by a Consecutive Multicomponent Reaction of Diosgenin with Oxalyl Chloride, Arylalkynes and Hydrazines or Hydrazones // Molecules.- 2022.,V.27.-N.1.-P, 162</p> |
|--|---|

- Верно

ученый секретарь НИОХ СО РАН  
кандидат химических наук

*21.02.2023*



“УТВЕРЖДАЮ”

Врио директора Федерального  
государственного бюджетного  
учреждения науки  
Новосибирского института  
органической химии  
им. Н.Н. Ворожцова  
Сибирского отделения  
Российской академии наук,  
к.х.н. Е.В. Суслов



## ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного учреждения науки Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук на диссертационную работу Крылова Вадима Борисовича «Галактофуранозилсодержащие олигосахариды: синтез и приложение в иммунохимических исследованиях грибковых и бактериальных патогенов», представленную на соискание ученой степени доктора химических наук по специальности 1.4.9. – Биоорганическая химия, оформленную в виде научного доклада.

Углеводные макромолекулы, содержащие в своей структуре остаток галактозы в фуранозной форме, широко распространены среди разнообразных грибковых и бактериальных патогенов. Однако, в организме млекопитающих и человека данное моносахаридное звено не встречается. Таким образом, галактофуранозилсодержащие структуры, будучи ксеногенными паттернами для организма млекопитающих, играют важнейшую роль в процессе взаимодействия хозяин-патоген, обуславливают формирование иммунитета и обеспечивают защиту организма от разнообразных микроорганизмов. С практической точки зрения, это делает галактофуранозилсодержащие структуры, производимые патогенными микроорганизмами, удобными мишениями для разработки вакцин, а также специфическими маркерами для диагностики вызываемых ими инфекций.

Несмотря на высокую биологическую важность, с химической точки зрения синтез такого рода структур является крайне нетривиальной задачей. Существующие на данный момент методы синтеза галактофуранозилсодержащих соединений имеют существенные ограничения и зачастую низкоэффективны. Диссертационное исследование Крылова Вадима Борисовича описывает совершенно новый оригинальный подход к получению соединений, содержащих остаток галактофуранозы. Обнаруженная и исследованная в работе Крылова В.Б. пиранозид-фуранозидная перегруппировка открыла путь для трансформации избирательно защищенных пиранозидов в значительно более ценные избирательно защищенные фуранозиды. Практическая ценность данного метода однозначно продемонстрирована на примере синтеза целого ряда олигосахаридов, родственных полисахаридам таких клинически значимых патогенов как *Aspergillus fumigatus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus faecalis* и других. Полученные тематические библиотеки синтетических олигосахаридов, отвечающие иммунодетерминантным фрагментам соответствующих полисахаридов, необходимы для проведения детальных иммунохимических исследований, что было наглядно показано и опубликовано в ходе диссертационного исследования Крылова В.Б. Таким образом, проведенная разработка уникального синтетического подхода к получению галактофуранозилсодержащих олигосахаридов, а также изучение их иммунобиологических свойств и путей практического использования, являются крайне актуальными.

Основное содержание научного доклада включает в себя четыре части. В первой части описано исследование нового процесса в химии углеводов – пиранозид-фуранозидной перегруппировки, протекающей при исчерпывающем сульфатировании полигидроксильных производных углеводов в присутствии сильных кислот. Данный раздел включает изучение механизма процесса, установление его стереохимических

аспектов, определение областей применения при использовании разнообразных углеводных субстратов, а также создание на основе пиранозид-фуранозидной перегруппировки препаративного метода для синтеза избирательно защищенных фуранозидных производных – блоков для сборки более крупных олигосахаридов. Следует отметить, что данный процесс не имеет аналогов среди известных методов химии углеводов и таким образом, **научная новизна и значимость полученных результатов не вызывает сомнений.**

Во второй части основного содержания научного доклада описано применение пиранозид-фуранозидной перегруппировки для синтеза серий олигосахаридов, родственных поверхностным антигенам грибковых и бактериальных патогенов, таких как *Aspergillus fumigatus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus faecalis*, *Cryptococcus neoformans*. Из-за трудности химического синтеза целевой группы олигосахаридов подавляющее большинство из них было получено в рамках данной диссертационной работы впервые. Третья и четвертая части данного диссертационного исследования посвящены исследованию конформационных и иммунохимических свойств синтезированных соединений соответственно.

Результаты применения синтезированных олигосахаридных лигандов в иммунохимических исследованиях и для развития методов медицинской диагностики грибковых инфекций уже показали их высокую **практическую значимость.** Действительно, с использованием синтезированных гликоконъюгатов был создан сэндвичевый иммуноферментный диагностикum 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 специфичных моноклональных

антител, сборку тест-системы, клиническую аprobацию, регистрацию, организацию производства и вывод продукта на рынок.

Кроме иммуноферментного диагностикума сэндвичевого типа в рамках данного диссертационного исследования были созданы прототипы аналитических тест-систем для определения углеводных маркеров грибковых заболеваний, основанные на других физических принципах детектирования. С использованием синтезированных олигосахаридов получена и серия кандидатных вакцин, отвечающих наиболее высоко технологичному сегодня «3-ему поколению» углеводных вакцин, с которыми выполнен широкий объём доклинических исследований в преддверии клинических испытаний.

В работе Крылова В.Б. нет каких-то очевидных слабых деталей, заслуживающих критического рассмотрения. Можно лишь сделать ряд замечаний, носящих рекомендательный характер:

1) Полисульфатированные олигосахариды на рисунке 1 представлены в натриевой форме. Однако, на рисунках 2, 3, 4, а также на схеме 1 сульфатированные моносахариды показаны в виде полианионов без конкретизации катиона. С чем связано такое различие в представлении полисульфатированных соединений и какая природа противоиона во втором случае?

2) В тексте научного доклада используется термин «галактофuranозильные остатки» (см. страницу 28) и «галактофuranозидные звенья» (см. например страницу 7). В чем состоит разница при использовании этих двух терминов?

3) В выводе 8 на странице 44 фигурирует фраза «вывод продукта на рынок». Возможно, в текст научного доклада следовало бы включить технико-экономические характеристики и преимущества данного продукта, а также его сопоставление с другими диагностиками, представленными в России и мире.

Указанные замечания (пожелания) не снижают научную ценность и значимость представленной работы, а также положительную общую оценку диссертации в форме научного доклада. В ходе выполнения исследования были использованы современные синтетические подходы и широкий комплекс физико-химических методов анализа, расчетные и иммунохимические методы. Для объяснения результатов автор активно привлекает литературные данные. **Достоверность результатов диссертационной работы, представленной в форме научного доклада, и выводы не вызывают сомнений.**

Основное содержание работы отражено в 45 статьях в рецензируемых журналах, из них 33 статьи за период 2013-2022 гг. в журналах из списков Q1 и Q2, индексируемых Scopus и Web of Science. По теме работы опубликовано 6 обзоров в специализированных научных журналах. Публикации автора подтверждают его высокий профессиональный уровень. Результаты работы были доложены на международных и всероссийских конференциях, конгрессах и симпозиумах.

Полученные диссидентом результаты имеют научную и практическую значимость и могут быть использованы в Новосибирском институте органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН, РГУ МИРЭА, Первом Московском государственном медицинском университете им. И. М. Сеченова, РХТУ им. Д.И. Менделеева, Институте органической химии им. Зелинского РАН, Институте биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН и в других научных и учебных организациях.

Содержание диссертационной работы полностью соответствует паспорту специальности 1.4.9. Биоорганическая химия по п.1 «Структурно-функциональные и синтетические исследования биологически значимых высокомолекулярных соединений (белков, нуклеиновых кислот, полисахаридов и смешанных биополимеров любых

типов)» и п.3 «Проблемы нейро- и иммунохимии, связанные с особенностями строения компонентов соответствующих биологических систем».

Диссертационная работа Крылова В.Б. является завершенной научно-квалификационной работой, которую можно квалифицировать как научное достижение, а именно содержится оригинальное решение научной задачи синтеза галактофуранозилсодержащих олигосахаридов и использования полученных соединений для иммунохимических исследований, направленных на разработку вакцин и диагностикумов нового поколения.

Диссертационное исследование «Галактофуранозилсодержащие олигосахариды: синтез и приложение в иммунохимических исследованиях грибковых и бактериальных патогенов», оформленное в виде научного доклада по новизне, теоретической и 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), а её автор Крылов Вадим Борисович заслуживает присуждения учёной степени доктора химических наук по специальности 1.4.9. – Биоорганическая химия.

Отзыв рассмотрен, обсужден и одобрен на заседании расширенного семинара лаборатории фармакологических исследований НИОХ СО РАН (протокол № 2 от 17 февраля 2023 г.).

Отзыв подготовила доктор биологических наук, профессор Татьяна Генриховна Толстикова, (специальность 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология), заведующая лабораторией фармакологических исследований Федерального государственного бюджетного учреждения

науки Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук.

Я, Татьяна Генриховна Толстикова, составитель настоящего отзыва согласна на включение моих персональных данных в документы, связанные с работой диссертационного совета 24.1.092.01, и их дальнейшую обработку.

Председатель научного семинара лаборатории фармакологических исследований НИОХ СО РАН, заведующая лабораторией фармакологических исследований,

Д.б.н., профессор

Т.Г. Толстикова

17 февраля 2023

Секретарь научного семинара лаборатории фармакологических исследований НИОХ СО РАН,

К.х.н., с.н.с.

С.В. Аньков

17 февраля 2023

Почтовый адрес: Россия, 630090, г. Новосибирск, проспект Академика Лаврентьева, д.9;

тел.: +7 383 330-07-31;

e-mail: [tolstiktg@nioch.nsc.ru](mailto:tolstiktg@nioch.nsc.ru)

Подпись Толстиковой Т.Г. заверяю

Ученый секретарь НИОХ СО РАН, к.х.н.

«21» февраля 2023 г.



Р.А. Бредихин

МИНОБРНАУКИ РОССИИ  
Федеральное государственное бюджетное учреждение науки  
Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова  
Сибирского отделения Российской академии наук  
(НИОХ СО РАН)

ПРИКАЗ

27.01.2023

№ 16

Новосибирск

**Об исполнении обязанностей на время  
ежегодного оплачиваемого отпуска директора**

На период моего ежегодного оплачиваемого отпуска временное исполнение обязанностей директора Института с 1 февраля по 27 февраля 2023 года возложить на заместителя директора по научной работе Суслова Евгения Владимировича, с доплатой из расчета 10% от оклада директора, с учетом времени фактического исполнения обязанностей.

Директор

Е.Г. Багрянская



**МИНОБРНАУКИ РОССИИ**  
**Федеральное государственное бюджетное учреждение науки**  
**Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова**  
**Сибирского отделения Российской академии наук**  
**(НИОХ СО РАН)**

просп. Академика Лаврентьева, д. 9, г. Новосибирск, 630090, Российской Федерации  
Тел. (383) 330-88-50, Факс: (383) 330-97-52 E-mail: [benzol@nioch.nsc.ru](mailto:benzol@nioch.nsc.ru)

**ДОВЕРЕННОСТЬ № 1**

Первое февраля две тысячи двадцать третий год

г. Новосибирск

Настоящей Доверенностью федеральное государственное бюджетное учреждение науки Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук (НИОХ СО РАН) (далее - Учреждение), в лице Врио директора НИОХ СО РАН Суслова Евгения Владимировича, действующего на основании Приказа № 16 от 27.01.2023 г., уполномочивает патентного поверенного № 2190 Лисичкину Елену Николаевну, 20.03.1971 года рождения (паспорт серии 50 16 № 533184, выдан отделом УФМС России по Новосибирской области в Советском районе г.Новосибирска 04.05.2016 года) на представление интересов Учреждения в правоотношениях с Федеральным государственным бюджетным учреждением «Федеральный институт промышленной собственности» с правом совершения следующих действий от имени Учреждения:

- осуществлять оформление и подачу заявки и иных документов, подписанных квалифицированной электронной подписью, необходимых в соответствии с законодательством Российской Федерации и международными договорами Российской Федерации для получения правовой охраны результата интеллектуальной деятельности, а именно изобретения «7-ТРИАЗОЛИЛ-ЗАМЕЩЕННЫЕ ГИДРОКСИСПИРОСТАНЫ, ОБЛАДАЮЩИЕ, ЦИТОТОКСИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ В ОТНОШЕНИИ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК ЧЕЛОВЕКА»;
- вести переписку, связанную с делопроизводством по заявке, поданной с использованием электронного сервиса: направлять и (или) получать справки, выписки, уведомления, согласования разрешения и иные необходимые документы;
- подписывать и подавать заявление, ходатайства, ответы на запросы и уведомления с правом заполнения и предоставления документов, как на бумажных носителях, так и в электронном виде;
- выполнять иные действия, связанные с настоящим поручением.

Настоящая Доверенность выдана сроком на один год без права передоверия.

Врио директора НИОХ СО РАН

Е.В. Суслов

