

ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы

Григорьевой Татьяны Алексеевны

ОПТИМИЗАЦИЯ МЕМБРАНОТРОПНЫХ СВОЙСТВ ИНГИБИТОРОВ БЕЛОК- БЕЛКОВОГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ MDM2-P53

представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по
специальности 02.00.10 – биоорганическая химия

Одной из важнейших задач разработки новых и эффективных агентов для решения проблем нейродегенеративных заболеваний и онкологических заболеваний мозга является способность лекарственных молекул преодолевать ГЭБ. В связи с этим разрабатываемый диссертантом подход основанный на рациональной структурной оптимизации низкомолекулярных противораковых агентов, в том числе ингибиторов взаимодействия MDM2-p53, для повышения способности активных соединений преодолевать мембраны эндотелиоцитов ГЭБ следует признать актуальным.

В рецензируемом исследовании Григорьева Т.А. проявила себя как высококвалифицированный медицинский химик, не только предложив подход к созданию мембранотропных реактиваторов белка p53 путем структурной модификации ингибиторов взаимодействия MDM2-p53, но и успешно использовав его для модификации ингибиторов белок-белкового взаимодействия MDM2-p53. Так было показано, что модифицированные производные 2,3-замещенных 3-гидроксиизоиндолинонов более эффективно преодолевают мембраны и обладают повышенной способностью индуцировать p53-опосредованный апоптоз раковых клеток за счет ингибирования белок-белкового взаимодействия MDM2-p53.

Григорьевой Т.А. разработаны простые и оригинальные методы синтеза 2,3-замещенных 3-гидроксиизоиндолинонов, могущих обладать большой практической значимостью.

При прочтении автореферата возникли следующие вопросы:

Вопросы касаются эксперимента с L-допой. В автореферате описывается, что это соединение не способно преодолевать искусственные мембраны и справедливо отмечается, что L-допа переносится в мозг с помощью специфической системы транспорта нейтральных аминокислот. Далее отмечается «Анализ литературных данных

показал недостаточность информации о составе мембран эндотелиоцитов ГЭБ человека, поэтому в дальнейшей работе мы использовали фосфолипиды, доминирующие в клетках, которые используются в *in vitro* моделях ГЭБ.» (стр.12). Вопросы:

- эти фосфолипиды были использованы для изучения транспорта L-допы ?

-как быть с используемой моделью в случае веществ с подобной L-допе проницаемостью через ГЭБ?

Данные вопросы не вызывают сомнения в достоверности полученных результатов, не затрагивают существа работы, и ни в коей мере не умаляют значимости проведенного исследования, результаты которого были представлены научному сообществу в виде 8 статей, опубликованных в рецензируемых научных журналах, доложены на 11 научных конференциях.

Таким образом, диссертация Григорьевой Т.А. по своим актуальности, новизне и значимости полученных в области органической химии результатов соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» (в редакции постановления Правительства Российской Федерации от 24.09.13 №842), а ее автор, Григорьева Татьяна Алексеевна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.10 – биоорганическая химия.

Зав. Отделом медицинской химии НИОХ СО РАН,

доктор химических наук, профессор _____ Нариман Фаридович Салахутдинов

630090 Новосибирск, пр. академика Лаврентьева 9

Новосибирский институт органической химии СО РАН (НИОХ СО РАН)

тел.: 8 (383) 330-97-33

e-mail: anvar@nioch.nsc.ru

10 января 2017 г.

Подпись д.х.н., проф. Н.Ф. Салахутдинова заверяю

Ученый секретарь НИОХ СО РАН

кандидат химических наук _____

Р.А.Бредихин