

## ОТЗЫВ

на автореферат диссертации 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.

В диссертации Григорьевой Т. А. представлено решение комплексной научной задачи, а именно, разработка новых ингибиторов белок-белкового взаимодействия MDM2-p53 с тенденцией проникать через гематоэнцефалический барьер. Данная исследовательская задача имеет существенную актуальность в области разработки препаратов для лечения опухолей головного мозга – одних из наиболее сложных злокачественных образований с точки зрения терапевтического вмешательства – и химиотерапии метастаз в головном мозге (последние встречаются гораздо чаще, чем первичные опухоли центральной нервной системы). Доставка противоопухолевых препаратов через ГЭБ в настоящее время лимитирована такими стратегиями как использование носителей коллоидной природы или же модификация молекулы активного компонента различного рода носителями. Разрабатывать фармацевтический продукт такого рода сложнее, нежели с самого начала иметь соединения с высоким проникновением через ГЭБ. Но и с последним подходом также есть свои сложности. Как модифицировать активную структуру так, чтобы не потерять целевую активность (в данном случае, в отношении взаимодействия MDM2-p53)? Какие именно заместители могут более или менее гарантировать проникновение через ГЭБ?

В работе Григорьевой Т.А. предпринято междисциплинарное исследование с использованием *in silico* моделирования, органического синтеза и предварительной оценки способности соединений проникать через ГЭБ (в тест-системе РАМРА).

Изложение результатов исследований проведено логично и не вызывает сомнения. Особо следует отметить, что идентифицированные соискателем периферийные группы, способствующие хорошему проникновению в РАМРА-системе производных 3-гидроксиизоиндолинона, также «работают» и для 3-иминоиндолинонов, идентифицированных в группе Гарабаджиу ранее: как в плане сохранения ингибирующей активности, так и с точки зрения характеристик проникновения (определенных методом РАМРА). Это видится как крайне важный результат.

### Замечания.

1) Одно из положений, выносимых на защиту – «*in vitro* метод на основе искусственных липидных мембран для количественного определения способности индолинонов и изоиндолинонов преодолевать мембраны эндотелиоцитов ГЭБ» - возможно, следует развернуто прокомментировать в ходе защиты данной диссертационной работы. Из текущей формулировки может сложиться впечатление, что соискатель впервые применил метод РАМРА для предсказательной оценки проникновения малых молекул через ГЭБ (в то время как это было впервые сделано ранее - Di et al. Eur. J. Med. Chem. 2003;38:223–232).

2) В ходе этого же мероприятия соискателю, возможно, стоит лишний раз упомянуть, что полученные в тесте РАМРА результаты являются предварительными, а их совокупную предсказательную силу окончательно устанавливают либо в других моделях

*in vitro* (например, с использованием эндотелиальных мембран), либо уже в ходе фармакокинетических исследований по оценке уровней соединений в плазме и мозге.

Указанные замечания не затрагивают основных выводов и итогов работы.

**Заключение.** Диссертация является законченной квалификационной работой. Основные этапы работы, результаты и Выводы по работе построены логично и последовательно, согласуются с целями и задачами исследования. Представленные публикации в полной мере отражают содержание работы. Работа носит завершённый характер, по актуальности, научной новизне и практической значимости соответствует требованиям, предъявляемым ВАК к кандидатским диссертациям. Автореферат отвечает требованиям Положения о порядке присуждения ученых степеней, а его автор Григорьева Татьяна Алексеевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.10 - биоорганическая химия.\*

Доктор химических наук,  
профессор РАН,  
профессор кафедры  
органической химии  
Института химии  
Санкт-Петербургского  
Государственного университета



Красавин Михаил Юрьевич

Адрес: 198504, Санкт-Петербург, г. Петергоф, Университетский просп., д. 26.  
Телефон: +7 (931) 361 7872. E-mail: m.krasavin@spbu.ru

29 января 2017 г.

Подпись Красавина М.Ю. заверяю:

ЛИЧНУЮ ПОДПИСЬ ЗАВЕРЯЮ

НАЧАЛЬНИК ОТДЕЛА КАДРОВ №3

Н. И. МАШТЕВА



ДОКУМЕНТ  
ПОДГОТОВЛЕН  
ПО ЛИЧНОЙ  
ИНИЦИАТИВЕ

Текст документа размещен  
в открытом доступе  
на сайте СПбГУ по адресу  
<http://spbu.ru/science/expert.html>