

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Григорьевой Татьяны Алексеевны
«Оптимизация мембранотропных свойств ингибиторов
белок-белкового взаимодействия MDM2-p53»
на соискание ученой степени кандидата химических наук
по специальности 02.00.10 – Биоорганическая химия

Современные достижения науки и техники позволяют создавать селективные мишень-ориентированные лекарственные средства, что чрезвычайно важно в терапии онкологических заболеваний. На мишень, находящуюся внутри клетки, возможно оказать воздействие с помощью малых молекул химической природы, способных к проникновению через клеточные мембраны. Направленное действие таких объектов на опухолевые клетки обеспечивает эффективность и снижает токсичность лечения. Актуальными являются исследования и разработки по созданию и оптимизации противораковых лекарственных средств по методологии drug design.

Рецензируемая работа является одним из первых успешных результатов в относительно недавно созданной научно-исследовательской платформе «Молекулярная фармакология» СПбГТИ(ТУ). Всего лишь за 3 года работ, что мало в сравнении с временем, затрачиваемым в среднем в мире на реализацию полного цикла разработки лекарственного средства (около 10-15 лет), удалось сделать много работы, при чем практически с нуля.

Объекты исследования, производные 2,3-замещенного 3-гидроксиизоиндолинона и 3-иминоиндолинона, представляют несомненный интерес как с практической, так и теоретической точек зрения в качестве скаффолда для построения на его основе кандидатов, способных к ингибированию белок-белкового взаимодействия MDM2-p53.

Следует отметить высокий уровень автора работы как кросс-функционального исследователя, умело использующего современные ИТ-достижения *in silico* моделирования и навыки постановки биологических тестов с их последующей интерпретацией. Несмотря на то, что тонкий органический синтез в таких работах не является основополагающим, а выступает всего лишь как средство поддержки, автор выполнил большой экспериментальный спектр работ. Складывается ощущение, что автор тщательно анализировал полученные результаты, поэтому сомнений в полученных данных нет.

Исследование четко изложено в автореферате, прекрасно структурировано, оставляет хорошее впечатление.

Анализ автореферата и материалов работы позволяет сделать вывод о том, что таковые имеют апробацию: изложены достоверно и полно, доложены и обсуждались на конференциях.

По существу задаю следующие вопросы:

1. На стр. 11 автореферата при описании схемы синтеза кандидатов, а также в Выводах на стр. 19 (вывод III.A) автор сетует на чувствительность связи C-O в эфире к кислой среде. Терапия малыми молекулами обычно предписывает пероральный прием препаратов как наиболее удобный для пациента. При этом одним из важнейших ADMET-

показателей таких биологически активных веществ будет являться SIF и SGF стабильность. Постановка экспериментов, определяющих стабильность, не требует значительных ресурсов и дорогостоящих реактивов. Однако данные о стабильности отсутствуют в автореферате работы. Проводились ли такие эксперименты? Если нет, то почему.

2. При анализе данных базы ACS SciFinder обнаруживается, что существуют и другие близкие по химической структуре производные изоиндолинонов, полученные ранее с целью создания ингибиторов белок-белкового взаимодействия MDM2-p53 (например, I.R. Hardcastle и др. / Bioorg. Med. Chem. Lett. 15 (2005) 1515–1520; WO 2006024837). В чем преимущества предлагаемых вами кандидатов по активности и токсичности?

Заданные мною вопросы не снижают общей положительной оценки обсуждаемой работы. Считаю, что данная диссертационная работа по своей актуальности, научной и практической значимости, а также по своему объему выполненных работ отвечает всем требованиям ВАК, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Григорьева Татьяна Алексеевна, безусловно, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.10 – Биоорганическая химия.

Алешунин Павел Александрович,
к.х.н.,

руководитель отдела синтеза инновационных
активных фармацевтических субстанций ЗАО
«БИОКАД»

Почтовый адрес: 198515, г. Санкт-Петербург, п.

Стрельна, ул. Связи, д. 34, лит. А

Тел.: +7(812) 380-49-33, доб. 316

Факс: + 7(812) 380-49-34

e-mail: aleshunin@biocad.ru



Алешунин П.А.

Подпись руководителя отдела синтеза инновационных активных
фармацевтических субстанций ЗАО «БИОКАД», к.х.н.

Алешунина Павла Александровича заверяю

Руководитель направления кадрового
администрирования и материальной мотивации
ЗАО «БИОКАД»



Макушева Д.В.