

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 002.102.01 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 14.02.2017 г., протокол № 2

О присуждении Григорьевой Татьяне Алексеевне, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата химических наук.

Диссертация «Оптимизация мембранотропных свойств ингибиторов белок-белкового взаимодействия MDM2-p53» по специальности 02.00.10 (биоорганическая химия) принята к защите 13 декабря 2016 года, протокол № 14, диссертационным советом Д 002.102.01 на базе Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института физиологически активных веществ Российской академии наук (ИФАВ РАН), Федеральное агентство научных организаций (ФАНО), 142432, г. Черноголовка Московской обл., Северный проезд, д. 1, утвержден приказом Минобрнауки РФ №714/нк от 2.11.2012 г.

Соискатель Григорьева Татьяна Алексеевна, 1988 года рождения, в 2010 году окончила ФГБОУ ВПО Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет) (СПбГТИ (ТУ)).

С 2012 по 2016 гг. Т.А.Григорьева обучалась в очной аспирантуре ФГБОУ ВПО Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет). С 2016 г. работает в должности младшего научного сотрудника ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет), ведомственная принадлежность – Минобрнауки РФ.

Диссертационная работа выполнена в НИЛ «Молекулярная фармакология» ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет), ведомственная принадлежность – Минобрнауки России.

Научный руководитель – доктор химических наук, профессор Александр Васильевич Гарабджиу, проректор по научной работе ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический

университет). Научный консультант – кандидат химических наук Вячеслав Генрихович Трибулович, старший научный сотрудник НИЛ «Молекулярная фармакология» ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет).

Официальные оппоненты: Лужков Виктор Борисович, доктор химических наук, главный научный сотрудник, руководитель группы молекулярного моделирования биохимических процессов Отдела кинетики химических и биологических процессов ФГБУН Института проблем химической физики Российской академии наук; Абзианидзе Виктория Вадимовна, кандидат химических наук, старший научный сотрудник ФГУП «Научно-исследовательский институт гигиены, профпатологии и экологии человека» Федерального медико-биологического агентства России, дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация – ФГБУН Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук, г. Москва – в положительном заключении, подписанном Н.Э.Нифантьевым, д.х.н., профессором, чл.-корр. РАН, заведующим лабораторией химии гликоконъюгатов, В.Б.Крыловым, к.х.н., научным сотрудником, и О.Н. Юдиной, к.х.н., старшим научным сотрудником, указала, что диссертационная работа Григорьевой Т.А. «полностью соответствует требованиям п. 9 Положения о порядке присуждения ученых степеней ВАК РФ».

Соискатель имеет 36 опубликованных работ, из них по теме диссертации 28 в соавторстве с сотрудниками академических институтов (личный вклад соискателя 40%) общим объемом 11 печатных листов, в том числе 7 работ в научных журналах, включенных в перечень российских рецензируемых журналов для опубликования основных научных результатов диссертаций, а также 1 статья в зарубежном высокорейтинговом научном издании.

Наиболее значимые работы по теме диссертации:

1. Григорьева, Т.А. Диастереотропные производные хиральных алкоксиизоиндолинонов / Григорьева Т.А., Гарабаджиу А.В., Трибулович В.Г. // Журнал общей химии. – 2016. – № 11 (86). – С. 1811-1818.

2. Григорьева, Т.А. Исследование *in vitro* мембранотропных свойств биологически активных соединений / Т.А. Григорьева, А.В. Гарабаджиу, В.Г. Трибулович // Известия СПбГТИ(ТУ). – 2016. – № 33 (59). – С. 41-45.

3. Шувалов, О.Ю. Негативные регуляторы онкосупрессора p53 в контексте направленной противоопухолевой терапии / О.Ю. Шувалов, О.А. Федорова, А.В. Петухов, А.А. Дакс, Е.А. Васильева, Т.А. Григорьева, Г.С. Иванов, Н.А. Барлев // Цитология. – 2015. – №12 (57). – С. 847-854.

На автореферат диссертации поступило 6 отзывов, которые подписали:

1. В.В. Зорин, д.х.н., профессор, заведующий кафедрой и Р.Н. Шахмаев., к.х.н., доцент кафедры биохимии и технологии микробиологических производств ФГБОУ ВО «Уфимский государственный нефтяной технический университет» (г. Уфа), – без замечаний;

2. М.Ю. Красавин, д.х.н., профессор РАН, профессор кафедры органической химии Института химии Санкт-Петербургского Государственного университета (г. Петергоф), с рекомендацией «уделить внимание изложению метода оценки способности веществ преодолевать мембраны»;

3. Н.Ф. Салахутдинов, д.х.н., профессор, заведующий отделом медицинской химии НИОХ СО РАН, с вопросом о транспорте L-допы;

4. В.В. Помазанов, д.т.н., профессор, профессор кафедры фармакологии и фармацевтических дисциплин ГОУ ВО МО «Государственный гуманитарно-технологический университет» (г. Орехово-Зуево), с замечаниями о сокращениях и произвольной интерпретации некоторых терминов;

5. Н.А. Барлев, д.б.н., заведующий лабораторией регуляции экспрессии генов ФГБУН Институт цитологии РАН (г. Санкт-Петербург), с замечаниями об отсутствии описания клеточных линий, используемых в работе;

6. П.А. Алешунин, к.х.н., руководитель отдела синтеза инновационных активных фармацевтических субстанций ЗАО "Биокад" (г. Санкт-Петербург, п. Стрельна), с вопросами о стабильности изучаемых соединений и их преимуществах по сравнению с существующими аналогами.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается близостью исследовательских тематик.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработан метод сравнительного анализа способности низкомолекулярных соединений преодолевать мембраны эндотелиоцитов ГЭБ, основанный на использовании искусственных липидных мембран;

разработан метод высокоинформативного скрининга производных 2,3-дизамещенного 3-гидроксиизоиндолинона;

предложен способ разделения и определения абсолютной конфигурации сложных эфиров 2,3-дизамещенного 3-гидроксиизоиндолинона;

доказана перспективность использования предложенных подходов для дизайна и синтеза новых реактиваторов белка p53 на основе исследования белок-белкового взаимодействия MDM2-p53.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

продемонстрирована возможность функционализации производных 2,3-дизамещенного 3-гидроксиизоиндолинона аминокислотами;

изложены данные, позволяющие определить абсолютную конфигурацию производных 3-гидроксиизоиндолинона на основании спектроскопии ЯМР;

применительно к проблематике диссертации результативно, т.е. с получением обладающих новизной результатов, использован комплекс расчетных и экспериментальных методов, позволяющих проанализировать мембранотропность и целевую активность соединений;

установлено, что простые эфиры 2,3-дизамещенного 3-гидроксиизоиндолинона неустойчивы в кислой среде.

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

синтезированы новые реактиваторы p53 на основе 2,3-дизамещенных 3-гидроксиизоиндолинонов;

продемонстрированы перспективы применения разработанного подхода к созданию реактиваторов p53 на примере производных 2,3-дизамещенных 3-гидроксиизоиндолинонов и 3-иминоиндолинона;

разработаны методы оценки мембранотропности и целевой активности соединений, применимые для широкого круга объектов и аналогичных исследований.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

результаты экспериментальных работ получены с использованием современных физико-химических методов и оборудования;

теория построена на общих закономерностях биоорганической химии, представленные результаты согласуются с полученными ранее данными;

идея исследования базируется на анализе практики и обобщении сведений о гематоэнцефалическом барьере и белок-белковом взаимодействии MDM2-p53;

использованы опубликованные ранее сведения о составе различных мембран, строении белка MDM2 и существующих ингибиторах взаимодействия MDM2-p53;

установлено качественное и количественное совпадение полученных результатов с результатами, представленными в независимых источниках по данной тематике в тех случаях, когда такое сравнение является обоснованным.

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии в постановке проблемы и целей исследования, определении путей и методов их достижения; лично автором выполнены эксперименты по синтезу и определению мембранотропности соединений, интерпретация полученных *in silico* и *in vitro* данных, осуществлена подготовка статей к публикации и апробация результатов исследования.

На заседании 14 февраля 2017 года диссертационный совет принял решение присудить Григорьевой Татьяне Алексеевне ученую степень кандидата химических наук. При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 14 человек, из них 6 докторов наук по специальности 02.00.10 биоорганическая химия, участвовавших в заседании, из 21 человека, входящих в состав совета, проголосовали: за 14, против 0, недействительных бюллетеней 0.

Председатель

диссертационного совета

Зефиров Николай Серафимович

Ученый секретарь

диссертационного совета

Афанасьева Светлана Васильевна

14.02.2017 г.

Подписи Н.С.Зефирова и С.В. Афанасьевой заверяю.