

**Отзыв на автореферат диссертации Шерстюк Юлии Вячеславовны
«Дизайн и синтез модифицированных по β -фосфату производных АТФ -
потенциальных ингибиторов поли(АДФ-рибоза)полимеразы I»**

Диссертационная работа Ю.В.Шерстюк посвящена синтезу миметиков никотинамидадениндинуклеотида (НАД⁺), который является субстратом поли(АДФ-рибоза)полимераз, семейства ферментов, играющих важную роль в многочисленных биологических процессах. Подобно НАД⁺, его миметики могут ингибировать названные ферменты и таким образом влиять на происходящие в организме процессы.

В работе синтезированы соединения, содержащие основной элемент НАД⁺ - остаток аденозина, а именно производные аденозин-5'-дифосфата, модифицированные по концевой фосфатной группе. В качестве второго компонента полученных соединений использовали производные ароматических карбоновых кислот (серия I) и морфолиновые аналоги нуклеозидов (серии II и III), присоединенные через линкер к пиррофосфатной группе. Вновь синтезированные соединения выделены и охарактеризованы комплексом современных методов биоорганической химии. Показано, что полученные соединения являются умеренными ингибиторами поли(АДФ-рибоза)полимеры 1. Выявлены структурные факторы полученных миметиков НАД⁺, влияющие на их ингибирующую активность.

Необходимо отметить колоссальный объем проделанной работы. Проведен синтез большого числа (66) новых производных аденозиндифосфата.

Полученные данные могут служить основой для разработки новых эффективных ингибиторов ферментов семейства ПАРП, которые в перспективе могут найти применение в качестве лекарственных препаратов.

Следует отметить некоторые замечания:

- Можно было бы сократить количество материала, внесенного в автореферат диссертации (на мой взгляд, нет необходимости подробно описывать неудавшиеся эксперименты, не приведшие к синтезу желаемых соединений). В этом случае можно было бы увеличить размер рисунков (схем) для удобства восприятия.
- В рис. 1 непонятны пояснения к структурным формулам.
- Названия разделов 1.1 и 1.2 не вполне соответствуют содержанию.
- Есть неудачные выражения (например, активное производное фосфатной группы).

Высказанные замечания не носят принципиального характера и не касаются сути представленных результатов.

Работа выполнена на высоком профессиональном уровне с использованием современных синтетических методов и методов исследования в области молекулярной биологии и биоорганической химии.

Сделанные в работе выводы обоснованы и подтверждены экспериментально. Основные материалы диссертации опубликованы в печати.

Новизна, актуальность и научная значимость полученных в работе результатов позволяет сделать вывод о том, что диссертационная работа Ю.В. Шерстюк соответствует требованиям «Положения о порядке присуждения ученых степеней» ВАК РФ, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор, Ю.В. Шерстюк, достойна присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.10 (биоорганическая химия).

Старший научный сотрудник

Института Химической Биологии и Фундаментальной Медицины СО РАН

к.х.н. А.С.Левина

27 июня 2018 г.

