

Отзыв официального оппонента

на диссертационную работу Марии Яновны Берзиной на тему:
«Новые аналоги аденозина: химико-ферментативный подход к получению»,
представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук
по специальности 1.4.9 Биоорганическая химия

Создание эффективных противовирусных, антибактериальных и противоопухолевых препаратов является одной из основных задач современной биоорганической и медицинской химии. Последнее десятилетие отмечено появлением новых патогенных вирусов и возникновением лекарственно-устойчивых форм уже изученных патогенов, что делает необходимым поиск новых биохимических мишеней и создание современных препаратов с улучшенным комплексом свойств.

Диссертационная работа М.Я. Берзиной посвящена химико-ферментативному синтезу новых 2-хлор- N^6 -замещенных аналогов аденозина и 2'-дезоксаденозина и исследованию их физико-химических свойств. Впервые показано существование заторможенных структур, которые, по данным гетероядерной спектроскопии ЯМР, стабилизированы водородной связью между N^7 атомом пурина и атомом водорода в α -положении заместителя при N^6 -атоме аденина. Соответственно, актуальность настоящей диссертационной работы не вызывает сомнения, учитывая, что аналоги и производные нуклеозидов представляют собой ценный источник биологически активных соединений, многие из которых широко используются в практической терапии. Научная значимость полученных результатов подтверждена публикациями 2019-2023 гг. в *Int.J.Mol.Sci.*, *Bioorg.Chem.*, *Biomolecules* и *Synthesis*.

Диссертационная работа М.Я. Берзиной построена по традиционной схеме и включает в себя: введение, обзор литературы, обсуждение результатов, экспериментальную часть, заключение и список литературы, состоящий из 265 статей и обзоров. Диссертационная работа изложена на 193 страницах и содержит 54 рисунка, 21 схему и 19 таблиц.

Диссертационная работа М.Я. Берзиной представляет собой оригинальное исследование, выполненное на высоком уровне, в ходе которого автор освоила и успешно использовала широкий спектр методов современной биоорганической химии. Эксперименты выполнены на самом высоком уровне, их объем впечатляет, а результаты оригинальны и не вызывают сомнений. Многотрудные ЯМР исследования, доказывающие существование заторможенных структур в ряду *N*-(2-хлораденозил-6)аминокислот выполнены с блеском и отличаются от остальных частей диссертационной работы по характеру, строгости и логичности изложения. В заключении диссертационной работы М.Я. Берзина, суммируя и логически анализируя полученные результаты, формулирует выводы, которые основываются на полученных экспериментальных данных, однозначно из них следуют и вполне соответствуют поставленным задачам и целям.

В то же время, при прочтении диссертации возник ряд не принципиальных замечаний и пожеланий, обусловленных некоторыми стилистическими неточностями, а местами и категоричностью изложения, свойственного молодым ученым.

- Введение изложено на 8 стр. и в нем не выделены общепринятые разделы «Актуальность работы», «Теоретическая и практическая значимость работы», «Положения, выносимые на защиту» и т.п., что обычно принято при написании этой части работы. Тем не менее, соответствующая информация во введении приведена, но в неструктурированном виде. В автореферате все необходимые разделы присутствуют и выделены.
- В автореферате актуальность темы исследования сформулирована одной фразой: «Задача по разработке новых аналогов аденозина, потенциально обладающих антипролиферативной, антибактериальной, противовирусной активностью, или антагонистической по отношению к аденозиновым рецепторам активностью, до сих пор не решена». Это не вполне соответствует действительности – задача создания потенциально активных аналогов и производных аденозина решена уже не единожды, но она по-

прежнему актуальна. Следует отметить, что на стр.7 диссертации актуальность исследования сформулирована существенно лучше. Более того, на стр. 4 диссертации читаем: «Аналоги аденозина занимают особое место среди модифицированных нуклеозидов, проявляя антивирусную, противоопухолевую, иммуносупрессорную активность, действуют как агонисты или антагонисты по отношению к аденозиновым рецепторам»...

- Обзор литературы показался при первом прочтении весьма фрагментарно написанным. Например, подраздел 1.4. «Методы химической модификации пуринового основания» занимает 7 стр., а подраздел 1.3. «Флуоресцентные нуклеозиды» занимает 2 стр., что *a priori* не может позволить раскрыть заявленное в заглавиях содержание. Следует отметить, что подробное описание биологической активности кладрибина, флударабин и клофарабина, веществ близкородственным объектам диссертационной работы, весьма уместно и полезно читателю.
- Стр. 13 – «Среди производных аденозина не найдено активных соединений, обладающих избирательным действием на опухолевые клетки или вирусы», что достаточно спорно, т.к. адефовир и тенофовир, представляющие собой ациклические аналоги АМФ, достаточно широко используются при лечении гепатита В, герпеса и ВИЧ.
- Стр. 4 автореферата (п.3 положения, выносимые на защиту) – почему роль заместителя во 2-м положении пурина исследована не для самых активных агонистов, например, соединений **18b** и **27b**, а для рибозидов 2-Н-пурина и 2-амино-пурина, замещенных остатками глицина и глицинглутаминовой кислоты в С6 положении основания ?
- Стр. 55 диссертации и стр.4 автореферата. Следовало бы расшифровать обоснование синтеза нуклеозидов 2-хлор-*N*-(пурин-6-ил)аминокислот: «...представляет интерес, так как заместитель в виде аминокислоты по С6 положению пурина влияет на физиологическую и биологическую активность соединения [61, 62, 64, 68]». В приведенных ссылках и на стр.75 указано, что некоторые *N*-(пурин-6-ил)аминокислоты активны в отношении

Mycobacterium tuberculosis, включая и резистентные штаммы, однако эти литературные данные не нашли отражения в обосновании синтеза соответствующих N⁶-замещенных производных 2-хлораденозина.

- Стр. 60, Табл.2 – аномально низкий 8% выход соединения **9b** (производное Пе) требует комментариев. На стр.60 читаем, что в случае аммонолиза производных изолейцина **9a**, триптофана **16a** и лизина **17a** в реакционной смеси оставался соответствующий метиловый эфир (данные LC-MS). Однако выходы **16b** и **17b** составляли 71% и 53%, соответственно.
- Стр. 60, Схема 14 – нет R₃ на Схеме 14, а в Табл.2 присутствует графа с R₃.
- Стр. 66, Табл.5 – активность аденозина в сериях 1 и 2 отличается в 1.5 раза, что делает не вполне корректным перекрестное сравнение активности вещества из серии 1 с другим веществом, испытанном лишь в серии 2.
- Стр. 66, Табл.5 и стр. 67 – «Для соединений **18b** и **27b** показана значительная стимулирующая аденозиновые рецепторы типа A₁ активность, превосходящая даже активность известного агониста A₁ ССРА». Вместе с тем, как следует из Табл.5 активности **18b**, **27b** и ССРА составляют 95.6 ±4, 95.2±4 и 94.9±3.2, соответственно, что не может быть интерпретировано как активность превосходящая таковую для ССРА.
- Стр. 79, Рис.29 – легенда к рисунку и пояснения на английском языке.
- Стр. 142 и далее – в химической литературе не принято указывать выходы соединений с точностью до сотой %. Для т.пл. необходимо указывать растворитель для кристаллизации. Кроме того, растирание полутвердого или маслообразного вещества с хлороформом приводит к твердому, но не кристаллическому веществу (метод В), которое для определения т.пл. необходимо дополнительно перекристаллизовать.
- Автореферат соответствует содержанию диссертации. Однако представляется, что он местами перегружен излишними деталями, заставившими М.Я. Берзину использовать мелкий шрифт, что затрудняет чтение.

Диссертационная работа Марии Яновны Берзиной «Новые аналоги аденозина: химико-ферментативный подход к получению», представляет собой законченную научно-квалификационную работу, которая по своей актуальности, объему выполненных исследований, научной новизне, степени достоверности результатов и теоретической и практической значимости полностью соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям.

Диссертационная работа Марии Яновны Берзиной на тему: «Новые аналоги аденозина: химико-ферментативный подход к получению», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.9 Биоорганическая химия, соответствует критериям (в том числе п.9), установленным «Положением о присуждении ученых степеней» (утверждено постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 с изменениями постановлений Правительства РФ от: 21.04.2016 г. № 335; 02.08.2016 г. № 748; 29.05.2017 г. № 650; 20.03.2021 г. № 426; 11.09.2021 г. № 1539; 26.09.2022 г. № 1690; 26.01.2023 г. № 101), а ее автор, Мария Яновна Берзина, безусловно заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.9 – Биоорганическая химия.

Официальный оппонент



Алексей Радиевич Хомутов

доктор химических наук (специальность 03.01.03 молекулярная биология)
ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярных
основ действия физиологически активных соединений
Федерального государственного бюджетного
учреждения науки Института молекулярной биологии
им. В.А. Энгельгардта Российской академии наук.

«30» ноября 2023 г.

Контактные данные

Тел.: 8-499-1356065, e-mail: alexkhom@list.ru

Почтовый адрес: 119991, г. Москва, ул. Вавилова, д. 32

Алексей Радиевич Хомутов
Ученый секретарь
Института молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН

