

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Берзиной Марии Яновны 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

Нуклеозиды являются важнейшими малыми биомолекулами, значение которых трудно переоценить, так они являются низкомолекулярными составляющими молекул ДНК и РНК. Так как они играют важнейшую роль в большинстве биологически важных процессах, химия этих природных биомолекул широко и интенсивно исследуется ведущими научными группами со всего мира. На основе модифицированных нуклеозидов создан ряд медицинских препаратов. Среди модифицированных нуклеозидов именно аналоги аденозина занимают особенное место, поскольку они обладают антивирусной, противоопухолевой, иммуносупрессивной активностью и действуют в качестве агонистов либо антагонистов в отношении аденозиновых рецепторов. Некоторые из этих аналогов уже применяются в клинике, однако их использование иногда сопровождается побочными эффектами, поэтому представленная область, безусловно, **является актуальной** и направлена и на поиск новых структурных аналогов аденозина с высоким уровнем специфичности действия. Цель диссертационной работы М. Я. Берзиной — разработка методов химико-ферментативного синтеза новых модифицированных нуклеозидов аденозина, включающих в свой состав рибозу, 2-дезоксирибозу и 2-дезоксидезоксирибозу, что в свете описанных фактов делает исследование М. Я. Берзиной актуальным и значимым. Работа характеризуется **научной новизной и практической значимостью**. Автором проведено систематическое исследование условий образования, строения и биологических свойств аналогов аденозина, что является важной частью научной работы.

Собственные результаты автора базируются на использовании ряда двух универсальных подходов. А именно, при получении соединений автор использовал как химический, так и ферментативный подход – интересное и многообещающее направление биоорганической химии. Выполненная работа имеет ряд существенных признаков, которые позволяют отметить то, что в своих собственных экспериментах автором были учтены весьма специфичные особенности химии нуклеозидов:

экспериментальные тонкости реакций введения функциональных и защитных групп в нуклеозид, а также решение проблемы водорастворимости полученных структур.

Используя химический и ферментативный подходы, автору удалось получить серию производных 2-хлораденозина, замещенных по N⁶ положению и протестировать их на активность в отношении аденозиновых рецепторов типа A₁. Для трёх соединений активность оказалась на уровне известного селективного агониста аденозиновых рецепторов 2-хлор-N⁶-циклопентиладенозина. Для проверки влияния типа заместителя при C2 аденина на агонистическую активность по отношению к аденозиновым рецепторам получены рибозиды 2-Н-пурина и 2-аминопурина, замещенные остатками глицина и глицинглутаминовой кислоты в C6 положении основания.

Берзиной М.Я. были синтезированы новые производные триазаолилзамещенных пуринов, для которых были исследованы фотофизические свойства. При помощи реакции ферментативного трансгликозилирования автором проведен также цикл работ по замене углеводного остатка рибозы на 2-дезоксирибозу и 2-дезоксидефторарабинозу. Безусловным достижением представленной работы являются данные первичного скрининга антипролиферативной активности новых полученных производных.

Вся работа выполнена на высоком уровне и полученные результаты не вызывают сомнений. Однако при прочтении автореферата возникло следующее замечание:

Несмотря на то, что выводы структурированы и отражают результаты проделанной научной работы, было бы целесообразно отразить в них потенциальное практическое применение всех полученных аналогов аденозина и выделить из них наиболее перспективные, а также сравнить полученные результаты с уже используемыми в клинике производными аденозина.


Следует отметить, что перечисленные замечания никак не снижают ценность представленных научных исследований. Считаю, что автореферат диссертации Берзиной М.Я. отражает основные результаты работы, которая полностью соответствует требованиям «Положения 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), предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата наук, а её автор, Берзина Мария Яновна, заслуживает присуждения учёной степени кандидата химических наук по специальности 1.4.9 – «Биоорганическая химия».

К.х.н., старший научный сотрудник Лаборатории алюминий- и борорганических соединений Института элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН

(14.12.2023 г.)  _____ Друзина А.А.

В соответствии с Федеральным законом от 27.07.2006 г.

№ 152-ФЗ «О персональных данных» настоящим даю согласие Ученому совету ИБХ РАН на обработку моих персональных данных,  _____ Друзина А.А.

Подпись Друзиной А.А. заверяю,
Ученый секретарь ИНЭОС РАН, к.х.н.



 _____ Гулакова Е. Н.

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской академии наук (ИНЭОС РАН).

Почтовый адрес организации (места работы автора отзыва): 119334, Москва, ул. Вавилова, д. 28, стр. 1.

E-mail: ilinova_anna@mail.ru

Тел: 8-499-135-74-05