

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ ОБЪЕДИНЁННОГО ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА  
Д999.130.02, СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО  
ГОСУДАРСТВЕННОГО АВТОНОМНОГО ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО  
УЧРЕЖДЕНИЯ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «НАЦИОНАЛЬНЫЙ  
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ НИЖЕГОРОДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ  
УНИВЕРСИТЕТ ИМ. Н.И. ЛОБАЧЕВСКОГО», МИНОБРНАУКИ РФ, И  
ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО  
УЧРЕЖДЕНИЯ НАУКИ «ИНСТИТУТ МЕТАЛЛООРГАНИЧЕСКОЙ  
ХИМИИ ИМ. Г.А. РАЗУВАЕВА РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК»,  
МИНОБРНАУКИ РФ, ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЁНОЙ  
СТЕПЕНИ КАНДИДАТА НАУК**

аттестационное дело № \_\_\_\_\_

решение диссертационного совета от 7 декабря 2018 г. № 18

О присуждении Войтович Юлии Валерьевне, гражданке Российской Федерации, учёной степени кандидата химических наук.

Диссертация «Новые селективные ингибиторы бромодоменов ВЕТ-семейства белков: дизайн, синтез, химические свойства», в виде рукописи, по специальности 02.00.03 – органическая химия (химические науки) принята к защите 03 октября 2018 г. (протокол заседания № 11) диссертационным советом Д999.130.02, созданным на базе Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (603950, г. Нижний Новгород, пр. Гагарина, 23) и федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт металлоорганической химии им. Г.А. Разуваева Российской академии наук» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (603950, г. Нижний Новгород, Бокс-445, ул. Тропинина, 49); приказ Министерства образования и науки Российской Федерации №125/нк от 22.02.2017 г.

Соискатель Войтович Юлия Валерьевна, 1991 года рождения, в 2014 году окончила химический факультет Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского». В 2018 году Войтович Ю.В. окончила очную аспирантуру Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского» по специальности 02.00.03 – органическая химия (химические науки). В период подготовки диссертации (сроки обучения с 01 октября 2014 г. по 30 сентября 2018 г.) она освоила программу подготовки научно-педагогических кадров в очной аспирантуре Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского». На момент защиты диссертации Войтович Ю.В. работает ассистентом кафедры органической химии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского».

Диссертация выполнена на кафедре органической химии химического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского».

Научный руководитель – доктор химических наук, профессор РАН Фёдоров Алексей Юрьевич, заведующий кафедрой органической химии химического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского».

### **Официальные оппоненты:**

**Нифантьев Николай Эдуардович**, доктор химических наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий лабораторией химии гликоконъюгатов Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН»;

**Климочкин Юрий Николаевич**, доктор химических наук, профессор, заведующий кафедрой органической химии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный технический университет»

дали положительные отзывы на диссертацию.

**Ведущая организация** – Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Казанский (Приволжский) федеральный университет», г. Казань в своём положительном отзыве, подписанном Антипиным Игорем Сергеевичем, член-корреспондентом РАН, д.х.н., заведующим кафедрой органической химии, и Маджидовым Тимуром Исмаиловичем, кандидатом химических наук, доцентом этой же кафедры Химического института им. А.М. Бутлерова Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Казанский (Приволжский) федеральный университет», указала, что диссертационная работа по своей актуальности, научной новизне и практической значимости результатов полностью отвечает требованиям п. 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. №842 (в редакции от 21.04.2016 г. №335), предъявляемым к диссертационным работам на соискание учёной степени кандидата наук, а её автор заслуживает присуждения учёной степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия. По тексту диссертации были сформулированы замечания: 1. Несмотря на то, что в целом работа очень хорошо оформлена, все же имеют место редкие погрешности и опечатки (например, стр. 107 «гитидин»

- вместо «гистидин», «введение» - вместо «введение»). На стр. 119 упоминается бифенил-содержащее соединение #206, проявляющее активность в концентрации 0.38 мкмоль/л. При этом соединение #206 по данным Табл. 20 не обладает такой активностью и не содержит бифенильного фрагмента. По-видимому, имелось ввиду соединение #238. 2. В работе аминокислотные остатки белков обозначаются однобуквенными сокращениями, что весьма распространено в биологии, но не в химии. Использование трёхбуквенных сокращений аминокислотных остатков существенно облегчило бы чтение работы химиками. 3. На стр. 131 отмечается, что причиной BD1-селективности ингибитора #250 является взаимодействие с фенилаланином, аспарагиновой кислотой и метионином, которые в BD2 замещены на тирозин, глутаминовую кислоту и аланин, «которые, очевидно, не способны обеспечивать необходимые взаимодействия с лигандом». Это совсем не очевидно, в принципе, природа аминокислот очень близка и требуется более детальная расшифровка, по какой причине возникает селективность. 4. Некоторые соединения не полностью охарактеризованы, автор ограничивался данными ВЭЖХ-МС. 5. Вызывает сомнение качество интерпретации некоторых взаимодействий в кристаллографических данных, которые, по-видимому, выявлялись автоматически и не были курированы вручную. Так, на Рисунке 3А имеется обозначение «водородной связи»  $C=O \dots O=C$  между ксантиновым фрагментом лиганда и амидной группой аспарагина белка. В то же время на нём не обозначена водородная связь  $N-H \dots O=C$  между теми же группами, которая наверняка имела место в этом случае. На рисунке 5А, где приведена структура другого комплекса с очень похожим соединением, указана связь между двумя N-H группами, причём направленность этих связей (водороды «смотрят» друг на друга) исключает возможность такого взаимодействия. При этом сетка водородных связей внешне отличается от очень похожего соединения, приведённого на Рисунке 2, в котором присутствует тот же самый ксантиновый фрагмент. Учитывая, что остаток аспарагина повернут на этом рисунке по сравнению с Рисунком 3, возникает предположение, что на Рисунке 5А азот и

кислород поменялись местами вследствие неправильной интерпретации рентгеноструктурных данных. Это очень вероятно, поскольку при восстановлении 3D структуры по данным PCA даже для малых молекул можно перепутать азот и кислород, а для белковых комплексов доверие определению типов атомов еще меньше. Если поменять местами кислород и азот в аспарагине сетка водородных связей будет выглядеть более разумно: реализуются две  $C=O \dots H-N$  связи между ксантиновым фрагментом и амидным фрагментом аспарагина. Тогда способ связывания на обоих рисунках окажется одинаковым.

6. При оптимизации ингибитора #176 было показано, что наиболее селективные ингибиторы #242 и #243 образуют связи с аспарагиновой кислотой D145. При этом, когда выбирались молекулы, не рассматривались варианты помещения заместителей, несущих положительный заряд, которые потенциально способны образовывать более прочные взаимодействия с аспарагиновой кислотой. Согласно данным Табл. 20 при использовании амидных заместителей такие варианты рассматривались, но не для сульфонамидных. Не ясно, по какой причине это было сделано и почему этот фактор игнорировался.

7. В работе по дизайну гетеробивалентных ингибиторов по какой-то причине были использованы очень короткие линкеры: в лучшем случае использовалась одна ПЭГ группа (при этом для гомобивалентных ингибиторов длина линкера составляла до 5 ПЭГ-мономеров). Согласно кристаллографическим данным (Рисунок 10) логично предположить, что такие короткие линкеры, скорее всего, не подойдут. И авторы получили весьма ожидаемый результат, что полученная молекула не способна связываться с двумя доменами. Исследований селективности по отношению к другим бромодоменам не проводилось. Не ясны причины такого пренебрежительного отношения к, в целом, очень разумной идее использования гетеробивалентных ингибиторов, и не оговорено, что являлось причиной такого континтуитивного использования коротких линкеров: какие-то требования к дизайну молекул, сложности синтеза или анализа активности, либо не успели довести эту работу до логического завершения.

8. Заключение из диссертации содержит в себе

только 4 пункта, все качаются полученных ингибиторов. При таком объёме полученного экспериментального материала можно было выводы дополнить, как минимум, результатами, имеющими фундаментальное значение, коих в работе было множество.

**Соискатель** имеет 35 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации опубликовано 14 научных работ общим объёмом 19,4 печатных листов, из них 2 статьи в международном рецензируемом научном журнале, входящем в список ВАК РФ; 1 международный патент и 11 работ опубликованы в материалах региональных, всероссийских и международных конференций и симпозиумов. Недостоверные сведения об опубликованных соискателем учёной степени кандидата химических наук работах, в которых изложены основные научные результаты оригинальных исследований, в диссертации Войтович Ю.В. отсутствуют.

Наиболее значимые работы по теме диссертации:

1. **Voitovich, Yu.** Integrated Strategy for Lead Optimization Based on Fragment Growing: The Diversity-Oriented-Target-Focused-Synthesis Approach / L. Hoffer, **Yu. Voitovich**, B. Raux, K. Carrasco, C. Muller, A. Fedorov, C. Derviaux, A. Amouric, S. Betzi, D. Horvath, A. Varnek, Y. Collette, S. Combes, P. Roche, X. Morelli // Journal of Medicinal Chemistry. – 2018. – V.61. – №.31. – P. 5719-5732.(Научная статья, объем 1,6 п.л., авторский вклад 30%, который состоит в проведении органического синтеза всех представленных в работе соединений, идентификации полученных продуктов, обсуждении результатов, участии в написании текста статьи).
2. **Voitovich, Yu.** Exploring Selective Inhibition of the First Bromodomain of the Human Bromodomain and Extra-terminal Domain (BET) Proteins / B. Raux, **Yu. Voitovich**, C. Derviaux, A. Lugari, E. Rebuffet, S. Milhas, S. Priet, T. Roux, E. Trinquet, J.-C. Guillemot, S. Knapp, J.-M. Brunel, A. Fedorov, Y. Collette, P. Roche, S. Betzi, S. Combes, X. Morelli // Journal of Medicinal Chemistry. – 2016 – V.59. – №.4. – P. 1634-1641.(Научная статья, объем 0,9 п.л., авторский

вклад 30%, который состоит в проведении органического синтеза всех представленных в работе соединений, идентификации полученных продуктов, обсуждении результатов, участии в написании текста статьи).

3. Morelli, X. Xanthine derivative inhibitors of BET proteins / X. Morelli, S. Combes, J.-C. Guillemot, S. Betzi, Y. Collette, P. Roche, A. Lugari, S. Milhas, B. Raux, **Iu. Voitovich** // Международный патент, WO2016EP82731 20161227, 2015-12-29. (Международный патент, объём 15,6 п.л., авторский вклад 60%, который состоит в проведении органического синтеза всех представленных в работе соединений, идентификации полученных продуктов, участии в написании текста патента).

**На диссертацию и автореферат поступили отзывы.**

В положительном отзыве официального оппонента **Нифантьева Николая Эдуардовича**, доктора химических наук, профессора, члена-корреспондента РАН, заведующего лабораторией химии гликоконъюгатов Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН» указывается, что представленная работа является завершённым исследованием, сочетающим высокий теоретический и экспериментальный уровень и практическую значимость и по поставленным задачам, уровню их решения, актуальности и научной новизне удовлетворяет требованиям ВАК РФ, предъявляемым к кандидатским диссертациям (п. 9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. №842), а её автор – Войтович Юлия Валерьевна заслуживает присуждения учёной степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия.

В качестве замечаний указано: 1. При описании виртуального скрининга химической библиотеки с использованием программы S4MPLE (стр. 78 диссертации), присутствует фраза: "...применение программного обеспечения ... S4MPLE..., основанного на ламарковском генетическом алгоритме

конформационного отбора и определения силового поля при оценке энергии связывания." Известно, что ламарковский генетический алгоритм действительно используется для конформационного отбора, но не имеет никакого отношения к определению силового поля. Наиболее вероятно, что в части предложения «и определения силового поля» содержится какая-то смысловая ошибка. 2. В описании физико-химических свойств всех синтезированных веществ отсутствуют данные масс-спектров высокого разрешения или элементного анализа, что является обязательным для описания вновь полученных соединений. В некоторых случаях (например, соединения № 162, 163 и другие) нет данных по ВЭЖХ-МС для определения чистоты полученного продукта. 3. В тексте автореферата в приводимом списке публикаций автора неточно указаны ссылки на две работы в журнале *Journal of Medical Chemistry*, когда том издания обозначен как номер выпуска. 4. В диссертации используется аббревиатура ВЕТ, вместо которой правильнее было бы БЭТ, которая обозначает «бромодомен и экстра-терминальный» домен.

В положительном отзыве официального оппонента Климочкина Юрия Николаевича, доктора химических наук, профессора, заведующего кафедрой органической химии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный технический университет», указано, что диссертационная работа Войтович Ю.В. по актуальности поставленной задачи, новизне, научному уровню и практической значимости полученных результатов соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а его автор, Войтович Юлия Валерьевна заслуживает присуждения искомой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия за существенный вклад в развитие химии селективных ингибиторов межбелковых взаимодействий.

В качестве замечаний указано: 1. В литобзоре рассмотрены некоторые из известных ВЕТ-ингибиторов (например, не упомянуты ZBC246, ZBC260 и

QCA570), тогда как в табл.1 приложения приведено значительно большее их число. 2. Печально, что на стадиях *hittolead* оптимизации автор исключил из рассмотрения структурные фрагменты, содержащие явно фармакофорный адамантановый фрагмент. 3. Есть ошибки, автор не всегда «дружит» с общепринятой терминологией и номенклатурой, например: тиюфенильное кольцо (тиофен) с.28, N-карбоксиангидрид с.30, реагент Лоуссена (Lawesson), бистрифторацетатфенилиодида (фенилиодозобистрифторацетат) с.35, непонятное название 40 с.36, не имеющий отношения к 9-ой схеме 2-метилюдобензол с.38, третбутилсульфонамид (сульфинамид) с.39, сульфамидирование с.42, окисление нуклеофильными растворителями с.42, ацетируется под действием  $(\text{COCl})_2$  с.44, пирролопиролон с.45, индекс насыщенных водородных связей с.57, нитрозилирование с.70, не указан реагент в схеме на с.92, ван-дер-Ваальсовы связи с.101. 4. Недостаточно обоснованным представляется выбор в качестве основы в ксантиновом фрагменте п-хлорбензильного заместителя (10o), тогда как п-трет-бутил- 10q имеет такую же активность, а п-бром- 10p – даже заметно превосходящую. 5. В экспериментальной части не приведены т.пл., данные ИК-спектров, что общепринято для работ по 02.00.03. Не указано, какой тип масс-селективного детектора (точнее тип источника ионизации) использован при анализе методом ВЭЖХ. Брутто-формулы определены на основе массы с точностью 0,1 Da, да и погрешность достигает 0,7 Da. Для корректного определения брутто-формулы из масс-спектров высокого разрешения требуется точность как минимум 0,001 Da (правда в первой из опубликованных статей приведены значения с точностью до 0,001 Da). При описании масс-спектров соединений, содержащих Cl и Br (например, 10o, 19p и т.д.) и скорее всего для всех остальных приводятся вычисленные значения молекулярных масс, а не моноизотопных и удивительно, что экспериментальные значения (моноизотопных масс) очень близки к рассчитанным молекулярным. Начиная с соединения 254 и далее приведены данные только спектров ЯМР. Если вещества описаны в литературе, принято

приводить ссылки. 6. При описании определения растворимости веществ (с.232) не указано, стандартный раствор какого вещества (исследуемого?) и какой концентрации. 7. Не все полученные в работе данные PCA загружены в PDB. 8. В списке литературы значительное количество ссылок оформлены не в соответствии с предъявляемыми требованиями (вместо номера журнала том и т.д.). 9. Нумерация соединений в диссертации и автореферате не совпадает, что принесёт некоторые неудобства на процедуре защиты.

#### **На автореферат поступило 4 отзыва.**

1. Отзыв доктора химических наук, профессора, профессора кафедры «Производственная безопасность, экология и химия» Нижегородского государственного технического университета им. Р.Е. Алексеева, **Борисова Александра Влидимировича** и доктора химических наук, доцента, профессора кафедры «Производственная безопасность, экология и химия» Нижегородского государственного технического университета им. Р.Е. Алексеева **Османова Владимира Кимовича**. Отзыв на автореферат положительный. По автореферату сделаны следующие замечания: 1. Какова роль атома серы в производных соединения 1 и сульфамидной группы в производных соединения 2? 2. Можно ли заменить атом серы на кислород или селен, а сульфамидную группу на амидную?

2. Отзыв доктора химических наук, доцента, ведущего научного сотрудника лаборатории «Физическая химия растворов макроциклических соединений» **Лебедевой Натальи Шамильевны**. Отзыв на автореферат положительный. По автореферату сделаны следующие замечания: 1. Автореферат написан ясно, очень хорошо оформлен, хотя встречаются опечатки (например, стр. 8, 13, 15, 16 «афинность», следует писать «аффинность»), неудачные выражения (например, стр. 5 «Оценка активности синтезированных молекул», желательно пояснить, что подразумевается под термином «активность»).

3. Отзыв доктора химических наук, члена-корреспондента РАН, заведующего лабораторией исследования гомолитических реакций №13 Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН **Терентьева Александра Олеговича**. Отзыв на автореферат положительный. По автореферату сделаны следующие замечания: 1. Из текста автореферата не совсем понятно, какие именно фрагменты органических молекул следует считать «привилегированными». 2. Открытым остается вопрос о критериях, которые были использованы для отбора химических реакций с целью генерации виртуальной библиотеки на основе 3-алкил-7-этилксантинов.

4. Отзыв доктора химических наук, профессора, заведующего лабораторией медицинской химии Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН **Шульц Эльвиры Эдуардовны**. Отзыв на автореферат положительный. Замечаний по автореферату нет.

**Все отзывы на автореферат положительные** и их авторы отмечают, что по своей новизне и актуальности, объёму, научной и практической значимости полученных результатов представленная диссертационная работа в полной мере соответствует требованиям пп. 9-14 «Положения о присуждении учёных степеней» Министерства образования и науки Российской Федерации, утверждённого Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. №842, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а её автор, Войтович Юлия Валерьевна, заслуживает присуждения искомой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации по диссертации проводился из числа специалистов, компетентных в соответствующих отраслях науки, а именно в области органической химии и направленного синтеза биологически активных молекул, обосновывался их публикационной активностью в данной отрасли науки и способностью дать профессиональную

оценку новизны и научно-практической значимости рассматриваемого диссертационного исследования.

**Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:**

**разработаны** первые ксантинсодержащие низкомолекулярные ингибиторы, селективно связывающиеся с Brd4(BD1) и Brds(BD1)-членами BET-семейства белков в микро- и наномолярных диапазонах концентраций;

**предложены** методики синтеза широкого круга ксантин- и бензоазепинонсодержащих соединений – новых ингибиторов бромодоменов BET-семейства белков;

**доказано**, что связывание ингибиторов с белков осуществляется за счёт ксантинового фрагмента, образующего водородные связи с аминокислотными остатками N140 и Y97, а селективность обусловлена установлением взаимодействий с аминокислотными остатками канала ZA (D88, L92, Q85) и WPF-шельфа (D145, L148 и F79);

**новых понятий и терминов** введено не было.

**Теоретическая значимость исследований обоснована тем, что:**

**доказана** возможность достижения индивидуальной селективности внутри BET-семейства белков;

**применительно к проблематике диссертации эффективно использована** разработанная стратегия DOTS (Diversity-Oriented Target-Focused Synthesis), объединяющая компьютерные и экспериментальные автоматизированные методы, для направленного дизайна химических библиотек новых ингибиторов;

**изложена** идея создания бивалентных BET-ингибиторов, способных к одновременному связыванию с двумя бромодоменами BET;

раскрыт эффект лиганд-индуцируемой димеризации белка Brd4(BD1) при взаимодействии с селективным ингибитором;

изучены корреляции структура-активность и структура-селективность для Brd4(BD1)- и Brds(BD1)-селективных производных ксантина;

проведена модернизация существующих методик формирования ксантинового фрагмента.

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

Разработаны новые подходы к направленному синтезу производных ксантина, содержащих заместители в положениях 3 и 8 ксантинового ядра, и способных эффективно связываться с белками семейства BET;

Определены методологические основы создания новых высокоэффективных и селективных BET-ингибиторов;

создан первый Brds(BD1)-селективный ингибитор, удовлетворяющий ключевым критериям, предъявляемым к молекулам-кандидатам для проведения доклинических испытаний;

представлены основные направления исследования биологической активности синтезированного Brds(BD1)-селективного ингибитора для оценки преимуществ использования селективных ингибиторов в клинической практике лечения онкологических заболеваний.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

экспериментальные результаты были получены с использованием современного оборудования, в том числе автоматизированного, для проведения органического синтеза и очистки соединений. Для установления структуры синтезированных в работе соединений использованы современные физико-химические методы анализа, такие как ЯМР-спектроскопия, масс-спектрометрия и рентгеноструктурный анализ. Определение биохимической

активности и селективности молекул осуществляли методами HTRF, ITC, BROMOscan, BromoMELT; клеточная активность определялась методом люминесцентного анализа и с-Мус HTRF;

теория, лежащая в основе поиска новых эффективных ВЕТ-ингибиторов, согласуется с наиболее широко применяемыми подходами к разработке лекарственных молекул;

идея базируется на анализе литературных данных по теме исследования, а также накопленном к настоящему времени в научной группе опыте работы в области дизайна и синтеза молекул, обладающих противоопухолевыми свойствами;

использовано сравнение авторских данных и данных, представленных в научной литературе;

установлено, что результаты, полученные автором при изучении биохимической активности полученных соединений, согласуются при применении различных методов анализа;

использованы современные методики поиска и обработки научной информации, включая поисковую систему SciFinder, ProteinDataBank и ClinicalTrials.gov.

Результаты работы прошли экспертизу перед опубликованием в научных журналах, и автор многократно обсуждал их на региональных, всероссийских и международных конференциях с известными специалистами, работающими в области органической и медицинской химии.

Личный вклад автора состоит в анализе и систематизации литературных данных по теме исследования, планировании и проведении экспериментов, обработке и интерпретации полученных экспериментальных данных, систематизации результатов, написании научных статей и докладов. Подготовка публикаций по выполненной работе проведена автором совместно с соавторами публикаций.

Диссертационная работа Войтович Юлии Валерьевны по актуальности, научной и практической значимости, достоверности полученных результатов и объёму полностью соответствует требованиям, установленным п. 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. №842 (в редакции от 21.04.2016 г. №335), и является завершённой научно-квалификационной работой, в которой содержится решение важной задачи – направленного синтеза новых низкомолекулярных ингибиторов бромодоменов ВЕТ-семейства белков, способных специфично связываться с индивидуальными членами данного семейства, что имеет существенное значение для развития теории и практики органической химии, а ее автор – Войтович Юлия Валерьевна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия (химические науки).

На заседании 7 декабря 2018 г. диссертационный совет принял решение присудить Войтович Юлии Валерьевне учёную степень кандидата химических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 20 человек, из них 7 докторов наук по специальности 02.00.03 – органическая химия участвующих в заседании, из 24 человек, входящих в состав совета, дополнительно введены на разовую защиту 0 человек, проголосовали за - 20, против - 0, недействительных бюллетеней – 0.

Заместитель председателя

диссертационного совета



*Г. Абакумов* Абакумов Глеб Арсентьевич

Ученый секретарь

диссертационного совета

*А. Гушин*

Гушин Алексей Владимирович

7 декабря 2018 г.