



ИНСТИТУТ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ
Федерального государственного бюджетного учреждения науки
Федерального исследовательского центра
проблем химической физики и медицинской химии
Российской академии наук (ИФАВ РАН)

Северный проезд, д. 1, г. Черноголовка,
г.о. Черноголовка, Московская обл., 142432
Тел.: +7(49652)4-26-50
e-mail: ipac@ipac.ac.ru; http://www.ipac.ac.ru
ОКПО 02699837460002, ОГРН 1035006100502,
ИНН/КПП 5031007735/503145001

27.12.2022 №12108- 21-12/02/294

На № _____ от _____

«УТВЕРЖДАЮ»

Исполняющий обязанности директора
Федерального государственного
бюджетного учреждения науки
Федерального исследовательского
центра проблем химической физики и
медицинской химии Российской
академии наук



Ломоносов И.В.

22 декабря 2022 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

**Института физиологически активных веществ
Федерального государственного бюджетного учреждения науки
Федерального исследовательского центра проблем химической физики и
медицинской химии Российской академии наук
о диссертационной работе
Александровой Юлии Романовны**

Диссертационная работа Александровой Юлии Романовны «Полифункциональность гидроксамовых кислот как ключевой фактор для создания потенциальных противоопухолевых и нейтропротекторных агентов» выполнена в лаборатории биохимии патологических процессов Института физиологически активных веществ Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федерального исследовательского центра проблем химической физики и медицинской химии Российской академии наук (ИФАВ РАН).

В период подготовки диссертации соискатель Александрова Юлия Романовна работала младшим научным сотрудником в лаборатории биохимии патологических процессов ИФАВ РАН. В 2018 году Александрова Ю.Р. закончила с отличием бакалавриат по направлению подготовки 06.03.01 Биология, в 2020 году – магистратуру по направлению подготовки 06.04.01 Биология. С 01.09.2020 г. соискатель Александрова Юлия Романовна обучается в очной аспирантуре в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институте физиологически активных веществ Российской академии наук (в 2022 году организация была переименована в Институт физиологически активных веществ Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федерального исследовательского центра проблем химической физики и медицинской химии Российской академии наук (ФИЦ ПХФ и МХ РАН)) по направлению подготовки 06.06.01 – биологические науки, специальность 03.01.04 – биохимия (приказ № 287-к от 28 августа 2020 г.).

Кандидатские экзамены сданы 26 марта 2021 г. (иностраный язык (английский, биологические науки)), 28 марта 2022 г. (история и философия науки (биологические науки)), 22 ноября 2022 г. (биохимия). Справка об обучении и сведениях о кандидатских экзаменах №5 выдана в 23 ноября 2022 года отделом аспирантуры ФИЦ ПХФ и МХ РАН.

С августа 2019 года по настоящее время соискатель Александрова Юлия Романовна является младшим научным сотрудником лаборатории биохимии патологических процессов Института физиологически активных веществ Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федерального исследовательского центра проблем химической физики и медицинской химии Российской академии наук.

Научный руководитель – Маргарита Евгеньевна Неганова, кандидат химических наук, ведущий научный сотрудник, заведующая лабораторией биохимии патологических процессов Института физиологически активных веществ Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федерального исследовательского центра проблем химической физики и медицинской химии Российской академии наук.

Тема диссертации утверждена на заседании Ученого совета Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института физиологически активных веществ Российской академии наук, протокол №6 от 23.10.2020 года.

По итогам обсуждения принято следующее **заключение:**

Оценка выполненной соискателем работы.

Актуальность темы определяется тем, что одной из стратегически важных задач здравоохранения является улучшение качества жизни населения и вывод на рынок новых лекарственных средств, востребованных для терапии социально-значимых патологий, в

первую очередь, онкологических и нейродегенеративных заболеваний. Ввиду того, что методы лечения данных патологий до сих пор остаются ограниченными, приоритетным направлением современной биомедицинской химии является разработка более эффективных подходов с целью получения лекарственных средств нового поколения, оказывающих влияние на несколько ключевых звеньев патогенеза заболеваний.

Одним из перспективных классов химических соединений, обладающих широким спектром биологической активности, являются гидроксамовые кислоты. В связи с этим поиск в ряду гидроксамовых кислот потенциальных лекарственных средств с запрограммированными свойствами по отношению к специфическим терапевтическим мишеням и процессам, лежащим в основе патогенеза онкологических и нейродегенеративных заболеваний человека, является актуальным и перспективным направлением, которое характеризуется высокой значимостью.

Несмотря на существующие попытки создания терапевтических средств на основе гидроксамовой кислоты, до сих пор отсутствуют высокоэффективные противоопухолевые или нейропротекторные агенты, которые могли бы синергетически сочетать в себе свойства, модулирующие патологические каскады, без потери эффективности в отношении ключевых мишеней действия соединений данного класса - гистоновых деацетилаз.

В связи с этим всестороннее исследование биологической активности ранее не описанных гидроксамовых кислот различных хемотипов является перспективным направлением получения новых многоцелевых потенциальных лекарственных препаратов противоопухолевой или нейропротекторной направленности.

В диссертационной работе было выявлено в ряду спироциклических гидроксамовых кислот на основе аминокислот соединение валинового ряда, обладающее хемосенсибилизирующими свойствами на клеточной и животной моделях за счёт ингибирующей активности HDAC1. Для спироциклических гидроксамовых кислот на основе хиназолина характерна высокая цитотоксическая активность в отношении клеток опухолевого происхождения, обусловленная способностью модулировать перекисное окисление липидов, оказывать деполаризующее действие в отношении мембранного потенциала митохондрий, снижать ферментативную активность HDAC1 и ингибировать гликолиз. Наиболее перспективная линейная гидроксамовая кислота, содержащая в структуре фрагмент адамантана, проявляет комплексный тип нейропротекторной активности за счёт антиоксидантной способности, ингибирования HDAC6 и препятствия агрегации β -амилоида, а также восстанавливает когнитивные дисфункции мышей 5xFAD, моделирующих болезнь Альцгеймера.

При выполнении данной работы соискателем Александровой Ю.Р. была выявлена тенденция спироциклических гидроксамовых кислот проявлять противоопухолевые свойства, а для веществ линейной структуры, содержащих фармакофорные фрагменты адамантана и природных соединений, - оказывать нейропротекторное действие.

Диссертация является завершенным исследованием, которое посвящено актуальной проблеме современной науки и выполнено на высоком научно-методическом уровне.

Личный вклад автора.

Определение темы диссертационной работы, цели и задач исследования проводились автором совместно с научным руководителем к.х.н. Негановой М.Е. Разработка методологических подходов к решению поставленных задач, непосредственное проведение экспериментов по исследованию биологической активности соединений, а также анализ и обсуждение полученных результатов и их оформление в виде научных публикаций и докладов проведены автором лично, либо при непосредственном участии. Подготовка рукописи настоящей диссертационной работы и автореферата лично проводились автором.

Степень достоверности результатов проведенных исследований.

О достоверности полученных результатов свидетельствует использование современного научного оборудования, валидированных и актуальных методов, а также корреляция с литературными данными и высокий рейтинг опубликованных научных работ. Анализ результатов проведен с применением различных приемов статистической обработки и привлечением достаточного числа биологических и аналитических повторностей. Сформулированные научные положения и выводы по результатам диссертационной работы аргументированы, обоснованы и соответствуют поставленным задачам.

Научная новизна.

В рамках выполнения диссертационного исследования впервые проведен комплексный *in vitro*, *in vivo* и *ex vivo* анализ биологической активности ряда ранее не описанных гидроксамовых кислот, включая спироциклические гидроксамовые кислоты, а также соединения с линейной структурой. По итогам изучения биологической активности гидроксамовых кислот различных хемотипов определены вещества с высоким терапевтическим потенциалом, которые могут быть как основой для дальнейшей химической оптимизации с целью разработки эффективных полифармакофорных препаратов, так и самостоятельными единицами, рекомендованными для дальнейших

исследований в доклинических испытаниях и последующего практического использования в фармацевтической отрасли.

Теоретическая и практическая значимость результатов исследования.

Результаты диссертационного исследования вносят существенный вклад в получение новых фундаментальных знаний о возможных механизмах фармакологического действия перспективных субстанций на основе гидроксамовой кислоты. Полученные знания могут служить существенной предпосылкой при дальнейшем продолжении работ в области создания лекарственных препаратов на основе гидроксамовых кислот при поиске потенциальных как противоопухолевых, так и нейропротекторных средств.

Ценность научных работ соискателя и полнота изложения материалов диссертации в опубликованных работах.

По теме исследования опубликовано 17 работ. В том числе 9 статей в отечественных и зарубежных журналах, среди которых 8 в изданиях, рецензируемых международной базой данных Scopus, 7 - Scopus и Web of Science. Также результаты исследований представлены в материалах всероссийских и международных конференций и конгрессов и в одном патенте на изобретение.

1. Neganova, M.E. Promising molecular targets for pharmacological therapy of neurodegenerative pathologies / M.E. Neganova, **Yu.R. Aleksandrova**, V.O. Nebogatikov, S.G. Klochkov and A.A. Ustyugov // Acta Naturae. – 2020. – V. 12. – № 3. – P. 60-80 (РИНЦ, ВАК, Scopus, Web of Science, IF 2.074, Q3).

2. Vystorop, I.V. Regioselective Synthesis, Structure, and Chemosensitizing Antitumor Activity of Cyclic Hydroxamic Acid Based on DL-Valine / I.V. Vystorop, G.V. Shilov, A.V. Chernyak, E.N. Klimanova, T.E. Sashenkova, S.G. Klochkov, M.E. Neganova, **Yu.R. Aleksandrova**, U.Yu. Allayarova and D.V. Mishchenko // Russian Journal of Bioorganic Chemistry. – 2021. – V. 47. – №3. – P. 757-764 (РИНЦ, ВАК, Scopus, Web of Science, IF 1.254, Q4).

3. Neganova, M.E. Target-oriented search for neuroprotective compounds in a series of spirocyclic hydroxamic acids / M.E. Neganova, **Yu.R. Aleksandrova**, V.N. Osipov and S.G. Klochkov // European Neuropsychopharmacology. – 2019. – V. 29. – № S6. – P. S135-S136 (Scopus, Web of Science, IF 5.415, Q1).

4. Neganova, M.E. Mechanisms of cytotoxic action of a series of directionally synthesized heterocyclic hydroxamic acids / M.E. Neganova, **Yu.R. Aleksandrova**, S.A. Pukhov, S.G. Klochkov and V.N. Osipov // Biomeditsinskaya khimiya. – 2020. – V. 66. – № 4. – P. 332-338 (Scopus, IF 0.745, Q4).

5. Neganova, M.E. Histone modifications in epigenetic regulation of cancer: Perspectives and achieved progress / M.E. Neganova, S.G. Klochkov, **Yu.R. Aleksandrova** and G. Aliev // *Seminars in Cancer Biology*. – 2020. – V. 83. – P. 452-471 (Scopus, Web of Science, IF 17.012, Q1).

6. Климанова, Е.Н. Цитотоксические свойства новых спироциклических гидроксамовых кислот / Е.Н. Климанова, **Ю.Р. Александрова**, М.Е. Неганова, В.Н. Осипов и С.Г. Клочков // *Сборник научных трудов «Концепции современного образования: новации в системе научного знания»*. – 2020. – С. 239-243 (РИНЦ).

7. Neganova, M.E. New spirocyclic hydroxamic acids as effective antiproliferative agents / M.E. Neganova, S.G. Klochkov, **Yu.R. Aleksandrova**, V.N. Osipov, D.V. Avdeev, A.V. Gromyko, S.A. Pukhov and G. Aliev // *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*. – 2021. – V. 21. – № 5. – P. 597-610 (Scopus, Web of Science, IF 2.527, Q3).

8. Neganova, M.E. Novel Multitarget Hydroxamic Acids with a Natural Origin CAP Group against Alzheimer's Disease: Synthesis, Docking and Biological Evaluation / M.E. Neganova, **Yu.R. Aleksandrova**, E.V. Suslov, E.S. Mozhaitsev, A.A. Munkuev, D. Tsypyshev, M.M. Chicheva, A. Rogachev, O. Sukocheva, K.P. Volcho and S.G. Klochkov // *Pharmaceutics*. – 2021. – V. 13. – P. 1893 (Scopus, Web of Science, IF 6.525, Q1).

9. Neganova, M.E. The Hydroxamic Acids as a Potential Anticancer and Neuroprotective Agents / M.E. Neganova, S.G. Klochkov, **Yu.R. Aleksandrova** and G. Aliev // *Current Medicinal Chemistry*. – 2021. – V. 28. – № 39. – P. 8139-8162 (Scopus, Web of Science, IF 4.740, Q1).

Таким образом, требования по полноте опубликования основных научных результатов соблюдены. Препятствий по критериям 11-13, которым должны отвечать диссертации на соискание ученой степени кандидата биологических наук, для принятия работы к публичной защите нет.

Соответствие диссертации научной специальности.

Диссертационная работа Александровой Юлии Романовны удовлетворяет всем требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.4. – Биохимия и соответствует заявленной специальности, о чем свидетельствует пункт 5 паспорта научной специальности.

Заключение

Диссертация Александровой Юлии Романовны «Полифункциональность гидроксамовых кислот как ключевой фактор для создания потенциальных

противоопухолевых и нейропротекторных агентов» рекомендуется к защите на соискание учёной степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.4. – Биохимия.

Заключение принято на заседании Ученого совета Института физиологически активных веществ Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федерального исследовательского центра проблем химической физики и медицинской химии Российской академии наук. На заседании присутствовало 12 человек. Результаты голосования:

«за» - 12 человек, против - нет, воздержались - нет, протокол №3 от 20.12.2022 года.

Председатель Ученого совета ИФАВ РАН,
доктор химических наук, академик РАН



С.О. Бачурин

Ученый секретарь Ученого совета ИФАВ РАН,
кандидат химических наук



Т.Н. Великохатко

Подпись С.О. Бачурина заверяю
Ученый секретарь ИФАВ РАН
К. Х. Н. Великохатко Т.Н.

