

**Заключение экспертной комиссии диссертационного совета 24.1.218.01 по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук на базе федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук**

от 25.01.2023 года (двадцать пятого января две тысячи двадцать третьего года)

(протокол № 5)

по принятию к защите диссертационной работы Александровой Юлии Романовны на тему «Полифункциональность гидроксамовых кислот как ключевой фактор для создания потенциальных противоопухолевых и нейропротекторных агентов», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по научной специальности 1.5.4. Биохимия (биологические науки).

**Председатель комиссии:** д-р биол. наук, проф. Вахитов В.А.

**Члены комиссии:**

д-р биол. наук, проф. Яруллина Л.Г.

д-р биол. наук, проф. Максимов И.В.

Комиссия диссертационного совета 24.1.218.01 рассмотрела документы диссертационной работы о принятии к защите диссертации младшего научного сотрудника 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 (ИФФВ РАН) Александровой Юлии Романовны «Полифункциональность гидроксамовых кислот как ключевой фактор для создания потенциальных противоопухолевых и нейропротекторных агентов» на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.4. Биохимия (биологические науки).

**Научный руководитель:** Неганова Маргарита Евгеньевна, к.х.н., ведущий научный сотрудник, заведующая лабораторией биохимии патологических процессов Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федерального исследовательского центра проблем химической физики и медицинской химии Российской академии наук (ИФФВ РАН).

Комиссия пришла к следующему заключению:

**1. Актуальность темы**

На сегодняшний день большое количество исследований в России и во всем мире посвящены поиску терапевтических стратегий, эффективных в лечении социально-значимых заболеваний, в первую очередь онкологических и нейродегенеративных патологий. Перспективным направлением в этой области может являться создание лекарственных средств нового поколения, в качестве основы для которых выступают гидроксамовые кислоты различных хемотипов, которые обладали бы противоопухолевой или нейропротекторной активностями. Гидроксамовые кислоты являются одним из перспективных классов химических соединений, обладающих широким спектром биологической активности. В качестве биомишеней действия данных веществ в первую очередь рассматриваются металлоферменты класса гистоновых деацетилаз (HDACs) как важнейшее звено эпигенетической регуляции экспрессии генов, а также компоненты редокс-системы. В связи с этим поиск в ряду гидроксамовых кислот потенциальных лекарственных средств по отношению к специфическим терапевтическим мишеням и процессам, лежащим в основе патогенеза онкологических и нейродегенеративных заболеваний человека, является актуальным и перспективным направлением. Подтверждением целесообразности рассмотрения стратегии создания противоопухолевых и нейропротекторных соединений на основе гидроксамовых кислот является одобренные и используемые на сегодняшний день три представителя этого класса для лечения кожной и периферической Т-клеточной лимфомы и множественной миеломы – вориностат, панобиностат и белиностат. Кроме того, в последние годы показана успешность использования гидроксамовых кислот и в терапии нейродегенеративных заболеваний за счёт способности их препятствовать нейрональной гибели и восстанавливать когнитивные функции.

## **2. Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации**

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.

## **3. Достоверность результатов проведенных исследований**

Объективность и достоверность полученных результатов подтверждены использованием современного научного оборудования, валидированных и актуальных методов, а также

корреляцией с литературными данными и высоким рейтингом опубликованных научных работ. Анализ результатов проведен с применением различных приемов статистической обработки и привлечением достаточного числа биологических и аналитических повторностей. Выводы, сформулированные по результатам диссертационной работы, соответствуют поставленным задачам.

Результаты работы представлены на российских и международных научных конференциях, в том числе в виде устных и стендовых докладов на Конгрессе молодых ученых ИТМО (Санкт-Петербург, 2019); 10th Anniversary World Congress on Targeting Mitochondria (Berlin, 2019); European Neuropsychopharmacology (Copenhagen, 2019); Международные научно-практические фестивали «Молодая наука в классическом университете» (Иваново, 2019-2020); 4 и 5-я Российская конференции по медицинской химии с международным участием «МедХим-Россия 2019, 2021» (Екатеринбург, Волгоград, 2019, 2021).

#### **4. Научная новизна и практическая значимость**

В рамках выполнения диссертационного исследования впервые был 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. Были получены данные о возможных механизмах фармакологического действия перспективных субстанций на основе гидроксамовой кислоты на молекулярном и клеточном уровнях, вовлечённых в патогенез онкологических заболеваний и нейродегенеративных патологий.

Диссертационная работа имеет выраженный практический результат. По итогам изучения биологической активности соединений определены вещества с высоким терапевтическим потенциалом. Данные соединения 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.

#### **5. Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем**

Автор имеет 17 печатных работ и 1 патент Российской Федерации. Основное содержание работы опубликовано в 9 статьях в отечественных и иностранных журналах, среди которых 8 в изданиях, индексируемых Scopus, 7 - Scopus и Web of Science.

#### **Научные статьи:**

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. doi: 10.32607/actanaturae.10925 (РИНЦ, БАЗ, 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. doi: 10.1134/S1068162021030171 (РИНЦ, БАЗ, 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. doi: 10.1016/j.euroneuro.2019.09.221 (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. doi: 10.18097/PBMC20206604332 (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. doi: 10.1016/j.semcaner.2020.07.015 (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. doi: 10.2174/1871520620666200527132420 (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. doi: 10.3390/pharmaceutics13111893 (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. doi: 10.2174/0929867328666201218123154 (Scopus, Web of Science, IF 4.740, Q1).

#### **6. Специальность, которой соответствует диссертация**

Диссертационная работа «Полифункциональность гидроксамовых кислот как ключевой фактор для создания потенциальных противоопухолевых и нейропротекторных соединений» соответствует паспорту научной специальности 1.5.4. Биохимия (биологические науки), охватывающей проблемы выяснения непосредственной взаимосвязи химической структуры соединений класса гидроксамовых кислот с фармакологической направленностью потенциального терапевтического действия для создания потенциальных лекарственных средств для лечения социально-значимых заболеваний.

#### **7. Ценность научных работ соискателя.**

Представленные в работе результаты вносят значительный вклад в получение новых фундаментальных знаний о роли ранее не описанных гидроксамовых кислот в терапии онкологических и нейродегенеративных заболеваний, и позволяют надеяться на их дальнейшую трансляцию в практическую плоскость (о чём свидетельствует наличие патента на изобретение).

#### **8. Научная зрелость соискателя**

Александрова Ю.Р. выполнила большой объём экспериментальной и теоретической работы по изучению биологической активности ранее не описанных гидроксамовых кислот различных хемотипов. При непосредственном участии Александровой Ю.Р. были выполнены все этапы экспериментальных исследований, а также обработка, анализ, и, что немаловажно, оформление полученных результатов в виде рукописей, опубликованных в высокорейтинговых научных изданиях. Александрова Ю.Р. показала себя как высококвалифицированный, грамотный и ответственный исследователь, имеющий высокий уровень профессиональной подготовки и обладающий всеми необходимыми знаниями и навыками, присущими специалистам в области биохимии.

#### **9. Проверка диссертации на заимствованного материала без ссылки на авторов.**

В тексте диссертации соискатель ссылается на авторов и источники заимствования материалов и отдельных результатов, также отмечает полученные лично и (или) в соавторстве результаты, что соответствует п. 14 «Положения о порядке присуждения

ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842. Итоговая оценка оригинальности по системе проверки использования заимствованного материала без ссылки на автора составила 91,47% (заключение экспертной комиссии и автоматический отчет прилагаются).

#### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ:**

Экспертная комиссия единогласно решила, что диссертационная работа Александровой Юлии Романовны «Полифункциональность гидроксамовых кислот как ключевой фактор для создания потенциальных противоопухолевых и нейропротекторных агентов», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.4. Биохимия (биологические науки) представляет собой научно-квалификационную работу, которая полностью соответствует критериям п.9-11,13,14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842, в диссертации отсутствуют достоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации, отмечено отсутствие в диссертации заимствованного материала без ссылок на авторов или источники заимствования. Диссертационная работа Александровой Юлии Романовны «Полифункциональность гидроксамовых кислот как ключевой фактор для создания потенциальных противоопухолевых и нейропротекторных агентов» может быть рекомендована к официальной защите на Диссертационном совете 24.1.218.01, по специальности 1.5.4. Биохимия (биологические науки).

Экспертная комиссия диссертационного совета 24.1.218.01 единогласно решила:

**Рекомендовать** представляемую диссертацию Александровой Юлии Романовны к официальной защите на Диссертационном совете 24.1.218.01 при Уфимском федеральном исследовательском центре Российской академии наук по специальности 1.5.4. Биохимия (биологические науки).

**Утвердить официальных оппонентов**, обратив внимание на их научные публикации:

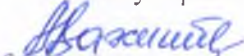
**Навроцкого Максима Борисовича** – доктора химических наук, профессора, руководителя группы «Медицинская химия» научного центра трансляционной медицины Автономной некоммерческой образовательной организации высшего образования «Научно-технологический университет «Сириус»», (354340, пгт. Сириус, Олимпийский пр., д. 1), тел.: +7(800)1007663, e-mail: info@siriusuniversity.ru, сайт: <https://www.siriusuniversity.ru/>, ректор: д.х.н., проф. Фёдоров Максим Валериевич.

**Зорова Савву Дмитриевича** – кандидата биологических наук, старшего преподавателя факультета биоинженерии и биоинформатики Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова» (119234, г. Москва, Ленинские горы, д. 1), тел.: +7(495)9394195, e-mail: bioeng@genebee.msu.ru, сайт: <https://www.msu.ru/>, ректор: д. ф.-м. н., проф., академик РАН Садовничий Виктор Антонович.

**Утвердить ведущую организацию**, обратив внимание на то, что одно из основных направлений научно-исследовательской деятельности структурного подразделения, где будет проходить обсуждение, соответствует тематике диссертации соискателя:

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича» (ИБМХ), 119121, г. Москва, ул. Погодинская, д. 10, стр. 8, тел.: +7(499)246-69-80, e-mail: inst@ibmc.msk.ru, сайт: <https://www.ibmc.msk.ru/>, директор ИБМХ д. биол. наук Пономаренко Елена Александровна.


Председатель экспертной комиссии Диссертационного совета 24.1.218.01 при Уфимском федеральном исследовательском центре Российской академии наук:


д-р биол. наук, проф. Вахитов В.А. (по специальности 1.5.3. Молекулярная биология) 

Члены комиссии:

д-р биол. наук, проф. Яруллина Л.Г. (по специальности 1.5.4. Биохимия) 

д-р биол. наук, проф. Максимов И.В. (по специальности 1.5.4. Биохимия) 

Председатель диссертационного совета 24.1.218.01  
д.б.н., проф. член корр. РАО Хуснутдинова Э. К. 

Ученый секретарь диссертационного совета 24.1.218.01  
д.б.н., доцент Корытина Г. Ф. 



Дата: 25.01.2023 (Двадцать пятое января две тысячи двадцать третьего года)