

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 24.1.218.01,
СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО
БЮДЖЕТНОГО НАУЧНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ УФИМСКОГО
ФЕДЕРАЛЬНОГО ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОГО ЦЕНТРА РОССИЙСКОЙ
АКАДЕМИИ НАУК, МИНИСТЕРСТВА НАУКИ И ВЫСШЕГО
ОБРАЗОВАНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ, ПО ДИССЕРТАЦИИ НА
СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА НАУК

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 12 апреля 2023
года № 8

О присуждении Александровой Юлии Романовне, гражданке
Российской Федерации, ученой степени кандидата биологических наук.

Диссертация «Полифункциональность гидроксамовых кислот как
ключевой фактор для создания потенциальных противоопухолевых и
нейропротекторных агентов» по специальности 1.5.4. Биохимия
(биологические науки) принята к защите 25 января 2023 года (протокол
заседания № 5) диссертационным советом 24.1.218.01, созданным на базе
Федерального государственного бюджетного научного учреждения
Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии
наук, Министерства науки и высшего образования Российской Федерации
(450054, город Уфа, Проспект Октября, 71, лит. 1Е; сайт организации:
<http://ufaras.ru/>). Создание диссертационного совета утверждено приказом
Министерства науки и высшего образования Российской Федерации № 271/нк
от 13 ноября 2018 года (частичные изменения от 30 октября 2020 года №
661/нк, 03 июня 2021 года № 561/нк, 25 января 2022 года № 75/нк, 22 марта
2022 года №257/нк, 14 февраля 2023 года №216/нк).

Текст диссертации размещен на сайте Федерального государственного
бюджетного научного учреждения Уфимского федерального
исследовательского центра Российской академии наук 11 января 2023 г.
(<http://ufaras.ru/>).

Соискатель Александрова Юлия Романовна 29 октября 1997 года рождения в 2018 году закончила с отличием бакалавриат по направлению подготовки 06.03.01 Биология, в 2020 году магистратуру Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ивановский государственный университет» по направлению подготовки 06.04.01 Биология.

В период подготовки диссертации с 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. С 01.09.2020 г. 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.). Справка об обучении и сведениях о кандидатских экзаменах №5 выдана 23 ноября 2022 года отделом аспирантуры ФИЦ ПХФ и МХ РАН, кандидатские экзамены сданы 26 марта 2021 г. (иностранный язык (английский, биологические науки)), 28 марта 2022 г. (история и философия науки (биологические науки)), 22 ноября 2022 г. (биохимия), прилагаются к личному делу.

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.

Диссертация 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.

Научный руководитель – кандидат химических наук Неганова Маргарита Евгеньевна, 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.

Официальные оппоненты:

Зоров Савва Дмитриевич – кандидат биологических наук, старший преподаватель факультета биоинженерии и биоинформатики Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»;

Навроцкий Максим Борисович – доктор химических наук, профессор, руководитель группы «Медицинская химия» научного центра трансляционной медицины Автономной некоммерческой организации высшего образования Научно-технологический университет «Сириус», дали положительные отзывы на диссертацию (отзывы прилагаются).

Официальный оппонент, кандидат биологических наук Зоров Савва Дмитриевич в своем положительном отзыве, отмечая новизну и практическую значимость работы, озвучил следующие вопросы: 1. Для линейных

гидроксамовых кислот была показана очень высокая активность в отношении гистоновой ацетилазы, нежели в случае спироциклических соединений. Чем это может быть обусловлено? 2. Для внутрибрюшинного введения соединений-лидеров - линейных гидроксамовых кислот - в *in vivo* серии экспериментов был использован физиологический раствор с 10% -ным диметилсульфоксидом. Не является ли такое содержание ДМСО токсичным для животных? 3. На чём основан выбор поведенческих тестов при исследовании нейропротекторных свойств гидроксамовых кислот?

Официальный оппонент, доктор химических наук Навроцкий Максим Борисович в своем положительном отзыве, отмечая новизну и практическую значимость работы, озвучил следующие вопросы: 1. Почему автором не были выполнены исследования *off-target* взаимодействий и ADME-исследования для веществ-лидеров? 2. Не вполне ясно, как связаны между собой поиск канцеролитических средств и средств лечения нейродегенеративных заболеваний в рамках одной работы? Перечень исследованных соединений является достаточно мозаичным и, едва ли, может служить консолидирующим началом всего исследования.

В отзывах официальных оппонентов дано заключение, что диссертационная работа Александровой Юлии Романовны на тему «Полифункциональность гидроксамовых кислот как ключевой фактор для создания потенциальных противоопухолевых и нейропротекторных агентов», является законченной научно-квалификационной работой, выполненной под руководством кандидата химических наук Негановой Маргариты Евгеньевны, в которой представлено решение актуальной задачи поиска инновационных нейропротекторных и противоопухолевых лекарственных средств, имеющей важное значение для биологической науки. Диссертационная работа соответствует требованиям п. 9-11, 13,14, установленным «Положением о порядке присуждения ученых степеней», утвержденным постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842, а ее автор -

Александрова Юлия Романовна заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.4. Биохимия (биологические науки).

Соискатель Александрова Юлия Романовна дала исчерпывающие ответы на вопросы к.б.н Зорова Саввы Дмитриевича и д.х.н. Навроцкого Максима Борисовича, которые полностью удовлетворили оппонентов. При ответе на вопросы оппонента к.б.н. Зорова Саввы Дмитриевича Александрова Юлия Романовна указала на то, что: 1. Spiroциклические гидроксамовые кислоты имеют нетипичную для ингибиторов гистоновых деацетилаз структуру, так как у них отсутствует линкерная часть, соединяющая фармакофорные фрагменты, выступающие в качестве Сар-группы, непосредственно с гидроксаматной функцией. Очевидно, что именно наличие линкера и его мотив обуславливает такую превосходную ингибирующую активность в отношении гистоновых деацетилаз. Поскольку карман фермента, где локализованы ионы цинка, имеет определенную размерность и для того, чтобы гидроксаматная группа соединения имела к нему доступ - необходимо наличие линкерной области. 2. Использование такой концентрации диметилсульфоксида, универсального и широко используемого растворителя гидрофобных химических веществ, является приемлемым. Широкий ряд исследований подтвердил отсутствие нейро- и общетоксических эффектов при использовании такой концентрации ДМСО. Кроме того, в условиях нашего эксперимента при введении такой дозы ДМСО в физиологическом растворе животным из контрольной группы никаких патологических реакций не наблюдалось. 3. Тест «Открытое поле» является стандартной методикой, необходимой для исследования общих поведенческих характеристик перед проведением анализа непосредственно когнитивных функций. Это необходимо для того, чтобы на моделях нейродегенерации можно было учесть результаты влияния на локомоторные функции, тревожность и т.д. и принимать их во внимание в дальнейших испытаниях. В свою очередь тест «Водный лабиринт Морриса» является универсальным и идеальным

средством для решения поставленной перед нами задачи - оценки влияния гидроксамовых кислот на гиппокамп-зависимую память, поскольку именно в этой области наблюдаются наиболее значительные нарушения при болезни Альцгеймера, а Водный лабиринт Морриса является золотым стандартом для проверки функций гиппокампа. Кроме того, несмотря на свою достаточную трудоёмкость, данные методы имеют воспроизводимые протоколы экспериментов.

В ответе Александровой Юлии Романовны д.х.н. Навроцкому Максиму Борисовичу прозвучало, что: 1. Исследования off-target взаимодействий, то есть побочных эффектов, соединений-лидеров планируется исследовать, но уже в рамках проведения доклинических испытаний. Что касается анализа ADME-профиля, то в рамках исследования гидроксамовых кислот были определены их фармакокинетические параметры, согласно которым все соединения удовлетворяли критериям «drug-like» и обладают вероятной способностью проникать через гематоэнцефалический барьер. Однако эти результаты являются частью диссертации другого аспиранта, в связи с чем и не представлены мной в работе. 2. Несмотря на то, что уже более двух десятков лет гидроксамовые кислоты являются одним из перспективных классов химических соединений с доказанным противоопухолевым потенциалом, в литературе существует достаточное количество данных, позволяющих рассматривать соединения данного класса в качестве кандидатов для терапии нейропатологий. В связи с этим и существовали предпосылки к поиску среди гидроксамовых кислот спироциклической структуры потенциальных противоопухолевых агентов, а среди веществ, содержащих фармакофорные фрагменты адамантана и природных соединений, - нейропротекторных веществ.

Ведущая организация – Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича» в своем положительном отзыве, подписанном

заведующим лабораторией фармакопротеомики, доктором биологических наук Медведевым Алексеем Евгеньевичем, и утвержденным доктором биологических наук, директором Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича» Пономаренко Еленой Александровной, указала, что важный практический выход диссертационной работы заключается в том, что выявленные в рамках комплексного исследования биологической активности гидроксамовых кислот соединения-лидеры могут стать основой для их дальнейшей химической модификации/оптимизации с целью повышения фармакологической эффективности. В отзыве ведущей организации подробно проанализированы все аспекты работы и в качестве замечаний и вопросов отмечены следующие:

1. Нарушенное в ряде мест согласование, а также использование англоязычного способа представления микромолярной концентрации - μM вместо традиционного в русскоязычной научной литературе сокращения mM и редко встречающегося русскоязычного сокращения, обозначающего ошибку средней - OC , вместо ставшего традиционным международного сокращения SEM.
2. Чем обусловлен выбор именно первой и шестой изоформ гистондеацетилаз в качестве мишеней исследованных в диссертации соединений?
3. Потенциальные соединения-лидеры спироциклических производных гидроксамовых кислот (3-5, рис. 25) оказываются не столь эффективны, чем препарат сравнения – трихостатин а. Можно ли повысить ингибиторную эффективность соединений лидеров до уровня препарата сравнения (или даже выше) и какие модификации их структуры это могут позволить сделать?
4. Если основной вклад в HDAC6-ингибирующую способность синтезированных гидроксамовых кислот автор связывает с природой линкера (стр. 99, второй абзац сверху), как будут действовать сами линкеры на изучаемый параметр? Не будут ли они более эффективны, чем вся синтезированная молекула?

Отвечая на вопросы ведущей организации Александрова Юлия Романовна отметила, что: 1 вопрос. Выбор данных изоформ гистоновых деацетилаз обусловлен колоссальным количеством литературных данных, свидетельствующих о преимущественной сверхэкспрессии и aberrантной активности первой гистоновой деацетилазы при онкологических заболеваниях, а шестой - при нейродегенеративных расстройствах, в результате чего именно данные изоформы принимают ключевое участие в модификации белков-гистонов и, как следствие, регуляции экспрессии генов, патогенетически значимых для развития онко- и нейропатологий, соответственно. В большом количестве работ показано, что повышенная экспрессия HDAC6 в областях головного мозга, главным образом, гиппокампальной, отрицательно сказывается на выживаемости нейронов как у пациентов с болезнью Альцгеймера, так и у животных, моделирующих данное заболевание. В свою очередь в ряде клинических исследований подтверждается прямая корреляция между клиническими особенностями, прогрессированием и прогнозами онкопатологий и сверхэкспрессией HDAC1. Именно в связи с этим и были выбраны данные изоформы гистоновой деацетилазы как наиболее перспективные для нацеливания на них с целью разработки потенциальных стратегий для терапии злокачественных новообразований и улучшения когнитивных нарушений. 2 вопрос. Данные гидроксамовые кислоты имеют нетипичную структуру для ингибиторов гистоновых деацетилаз, с чем, очевидно, и связана их умеренная HDAC-ингибирующая активность. И, действительно, здесь можно было бы рассматривать в качестве дальнейшей химической модификации предпринятие попыток к раскрытию цикла для увеличения расстояния между гидроксаматной группой и остальной частью молекулы, что, очевидно, и смогло бы облегчить доступ гидроксаматной группы в активный центр фермента и тем самым повысить ингибирующую активность в отношении гистоновой деацетилазы. Однако вовсе не факт, что улучшение профиля ингибирования данного фермента, не повлияет на их

хемосенсибилизирующие свойства. 3 вопрос. Для эффективной модуляции активности ферментов класса гистоновых деацетилаз необходимым условием является наличие в молекуле группы, взаимодействующей с каталитическим центром фермента, которой может служить гидроксаматная группа. Безусловно, линкеры вносят значительный вклад в проявление HDAC6-ингибирующей способности синтезированными линейными гидроксамовыми кислотами, однако их роль заключается лишь в правильном размещении гидроксаматной группы в кармане активного центра фермента. Предпосылок к наличию ингибирующей способности у линкерных частей, представленных метиленовой и ароматической природой, как у отдельных молекул, а не в составе сложных гидроксамовых кислот, нет.

В заключении отмечается, что диссертационная работа Александровой Юлии Романовны является законченной, самостоятельной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной задачи создания перспективных лекарственных препаратов для лечения социально-значимых заболеваний, имеющей важное значение для биологической науки. Диссертационная работа соответствует требованиям п. 9-11, 13,14, установленным «Положением о порядке присуждения ученых степеней», утвержденным постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842, а ее автор - Александрова Юлия Романовна заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.4. Биохимия (биологические науки) (отзыв прилагается). Отзыв ведущей организации заслушан и одобрен на заседании лаборатории фармакопротеомики (протокол № 1 от 21 февраля 2023 года).

Соискатель имеет 15 опубликованных работ, из которых 7 статей в журналах, входящих в перечень ВАК и индексируемых в международных базах Web of Science и Scopus, имеется 1 патент Российской Федерации. В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени кандидата наук работах, в которых изложены

основные научные результаты диссертации. Публикации посвящены исследованию биологической активности гидроксамовых кислот различных хемотипов.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. Neganova M.E., **Aleksandrova Yu.R.**, Nebogatikov V.O., Klochkov S.G., Ustyugov A.A. Promising molecular targets for pharmacological therapy of neurodegenerative pathologies // *Acta Naturae*. – 2020. – V. 12. – №3. – P. 60-80.
2. Vystorop I.V., Shilov G.V., Chernyak A.V., Klimanova E.N., Sashenkova T.E., Klochkov S.G., Neganova M.E., **Aleksandrova Yu.R.**, Allayarova U.Yu., Mishchenko D.V. Regioselective Synthesis, Structure, and Chemosensitizing Antitumor Activity of Cyclic Hydroxamic Acid Based on DL-Valine // *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*. – 2021. – V. 47. – №3. – P. 757-764.
3. Neganova M.E., **Aleksandrova Yu.R.**, Suslov E.V., Mozhaitsev E.S., Munkuev A.A., Tsypyshev D., Chicheva M.M., Rogachev A., Sukocheva O., Volcho K.P., Klochkov S.G. Novel Multitarget Hydroxamic Acids with a Natural Origin CAP Group against Alzheimer's Disease: Synthesis, Docking and Biological Evaluation // *Pharmaceutics*. – 2021. – V. 13. – P. 1893.
4. Neganova M.E., Klochkov S.G., **Aleksandrova Yu.R.**, Aliev G. The Hydroxamic Acids as a Potential Anticancer and Neuroprotective Agents // *Current Medicinal Chemistry*. – 2021. – V. 28. – №39. – P. 8139-8162.
5. Neganova M.E., Klochkov S.G., **Aleksandrova Yu.R.**, Osipov V.N., Avdeev D.V., Gromyko A.V., Pukhov S.A., Aliev G. New spirocyclic hydroxamic acids as effective antiproliferative agents // *Anti-Cancer Agents Med. Chem.* – 2021. – V. 21. – №5. – P. 597-610.
6. Neganova M.E., Klochkov S.G., **Aleksandrova Yu.R.**, Aliev G. Histone modifications in epigenetic regulation of cancer: Perspectives and achieved progress // *Seminars in Cancer Biology*. – 2020. – V. 83. – P. 452-471.

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

На диссертацию и автореферат поступило 3 отзыва:

1. Отзыв кандидата биологических наук, доцента кафедры биологии института математики, информационных технологий и естественных наук федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ивановский государственный университет» **Бариновой Марины Олеговны**. Отзыв положительный, без замечаний.

2. Отзыв кандидата биологических наук, старшего научного сотрудника Института органической и физической химии им. А.Е. Арбузова - обособленного структурного подразделения федерального государственного бюджетного учреждения науки «Федеральный исследовательский центр «Казанский научный центр РАН» **Волошиной Александры Дмитриевны**. Отзыв положительный, в качестве небольшого замечания составитель отзыва отмечает небольшой размер некоторых рисунков, что несколько затрудняет восприятие текстовых обозначений, а также задает один вопрос для развития дискуссии во время процедуры защиты: чем обусловлен выбор *in vivo* мышинной модели - перевиваемой опухоли меланомы B16 - при исследовании хемосенсибилизирующей активности спироциклической гидроксамовой кислоты, содержащей в своей структуре валин?

3. Отзыв доктора химических наук, профессора института фундаментальной и прикладной химии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ярославский государственный университет им. П.Г. Демидова» **Орлова Владимира Юрьевича**. Отзыв положительный с двумя небольшими замечаниями, касающимися оформления автореферата.

Во всех отзывах на автореферат отмечается, что работа Александровой Юлии Романовны является законченным научно-квалификационным трудом, выполненным с использованием современных методов биохимии, имеющим высокую актуальность и научно-практическую значимость. Отмечено, что диссертационная работа выполнена в полном объеме на достаточном научном уровне, выводы диссертации достоверны и полностью отражают поставленные задачи. Во всех отзывах указано, что диссертационная работа отвечает критериям п. 9-11, 13-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением правительства РФ от 24 сентября 2013 года № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание степени кандидата наук, а ее автор Александрова Юлия Романовна заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.4. Биохимия (биологические науки) (отзывы прилагаются).

Соискатель Александрова Юлия Романовна ответила на замечания и вопросы, указанные в отзывах на автореферат диссертации, отметив, что выбор *in vivo* мышинной модели - перевиваемой опухоли меланомы В16 - обусловлен в первую очередь её высокой 100%-ной перевиваемостью, доступностью и высокой воспроизводимостью результатов, получаемых на данной модели. Кроме того, в литературе описано, что меланома В16 является высоко-метастатической линией, наиболее часто используемой для изучения влияния различных терапевтических агентов на процессы метастазирования и роста опухоли (ответ на отзыв Волошиной Александры Дмитриевны).

Выбор официальных оппонентов обосновывается следующим:

Зоров Савва Дмитриевич – кандидат биологических наук (1.5.4. Биохимия, биологические науки), старший преподаватель факультета биоинженерии и биоинформатики Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова» является высококвалифицированным специалистом в области биохимии,

автором статей, связанных с изучением функционирования митохондрий при различных патологических процессах, в частности, нейродегенеративных расстройствах, что предполагает возможность всестороннего анализа оппонируемой работы.

Навроцкий Максим Борисович – доктор химических наук (1.4.3. Органическая химия, химические науки), профессор, руководитель группы «Медицинская химия» научного центра трансляционной медицины Автономной некоммерческой организации, является высококвалифицированным специалистом в области синтеза и изучения биологической активности широкого ряда химических соединений. Оппоненты имеют соответствующие публикации в журналах из Перечня ВАК и дали свое согласие быть оппонентами диссертационной работы Александровой Юлии Романовны.

Выбор ведущей организации обусловлен тем, что в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича» проводят научные исследования по направлениям, соответствующим теме диссертационного исследования в области биохимии. Результаты работ сотрудников данного института широко известны как в российских, так и международных научных кругах.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

проведен комплексный анализ биологической активности ряда новых ранее не описанных гидроксамовых кислот различных хемотипов;

получены данные о возможных механизмах фармакологического действия соединений на основе спироциклической гидроксамовой кислоты на молекулярном, клеточном и организменном уровнях в ходе *in vitro*, *in vivo* и *ex vivo* серии экспериментов;

получены новые фундаментальные знания о роли ранее не описанных гидроксамовых кислот в терапии онкологических и нейродегенеративных заболеваний;

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

доказаны положения о существенной роли эпигенетической регуляции, окислительного стресса и нарушений клеточного метаболизма в развитии онкологических и нейродегенеративных патологий, отобранных в результате глубокого анализа литературных данных в качестве ключевых мишеней, участвующих в патогенезе данных заболеваний и расширить представления о роли гидроксамовых кислот в модуляции данных патологических процессов;

применительно к проблематике диссертации результативно использован комплекс современных валидированных методов, включающих биохимические, гистологические, гистохимические, поведенческие и статистические процедуры;

изучена биологическая активность гидроксамовых кислот различных хемотипов, включая спироциклические соединения, содержащие аминокислоты и на основе хиназолина, а также гидроксамовые кислоты линейной структуры, содержащие фрагменты адамантана и природных соединений;

изложены результаты, подтверждающие хемосенсибилизирующие свойства спироциклической гидроксамовой кислоты, содержащей в своей структуре валин, за счёт ингибирующей активности в отношении HDAC1; что спироциклические гидроксамовые кислоты на основе хиназолина проявляют высокую цитотоксическую активность в отношении клеток опухолевого происхождения за счет комплексного типа противоопухолевой активности; перспективность линейной гидроксамовой кислоты, содержащей в структуре фрагмент адамантана, в качестве мультитаргетного нейропротекторного агента;

раскрыта роль структурных модификаций молекул гидроксамовых кислот (введения различных фармакофорных фрагментов, варьирования

длиной линкерной части и циклизации) в проявлении спектра терапевтического действия соединений.

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

выявлены соединения-лидеры, которые могут служить основой для дальнейшей химической оптимизации с целью разработки эффективных мультитаргетных препаратов;

представлены соединения-лидеры для дальнейшего использования в фармацевтической отрасли в качестве самостоятельных молекул;

получен патент на изобретение – № 2783995 Неганова М.Е., Александрова Ю.Р., Мункуев А.А., Суслов Е.В., Волчо К.П., Салахутдинов Н.Ф. «4-(3-((2-Адамантил)амино)-3-оксопроп-1-ен-1-ил)-N-гидроксибензамид – новое средство для лечения болезни Альцгеймера».

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что:

для экспериментальных работ – достоверность полученных результатов подтверждается проведением исследований на репрезентативной выборке с использованием современных валидированных методов экспериментальной биологии, а также применённых методов статистической обработки данных и проведенным анализом полученных результатов. Результаты получены в ходе собственного исследования соискателя на сертифицированном лабораторном оборудовании с применением сертифицированных реактивов и наборов, благодаря чему удалось показать воспроизводимость результатов исследования.

теория работы построена на известных, проверяемых данных и фактах, согласующихся с ранее опубликованными материалами по теме диссертации;

идея базируется на глубоком анализе современной отечественной и зарубежной литературы, освещающей современные достижения в области создания перспективных молекул на основе гидроксамовой кислоты, а также научные подходы мишень-ориентированного поиска лекарственных молекул для терапии онкологических и нейродегенеративных заболеваний.

использованы современные данные научных исследований по теме диссертации, опубликованные в рецензируемых научных изданиях, а также информация баз данных для сравнения полученных в работе данных с результатами предшествующих исследований;

установлена сопоставимость результатов настоящего исследования с данными, полученными в других, более ранних работах зарубежных и отечественных научных коллективов;

использованы современные биохимические, гистологические, гистохимические, поведенческие и статистические методы.

Личный вклад соискателя состоит в его участии во всех этапах исследования. Определение темы диссертационной работы, цели и задач исследования проводились автором совместно с научным руководителем кандидатом химических наук Негановой Маргаритой Евгеньевной. 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.


В ходе защиты диссертации не были высказаны критические замечания, заданы вопросы уточняющего и конкретизирующего характера. Соискатель Александрова Юлия Романовна ответила на задаваемые ей в ходе заседания вопросы.

На заседании 12 апреля 2023 года Диссертационный совет пришел к выводу, что совокупность защищаемых положений позволяет заключить, что диссертация Александровой Юлии Романовны «Полифункциональность гидроксамовых кислот как ключевой фактор для создания потенциальных противоопухолевых и нейропротекторных агентов» имеет важное научное и

практическое значение для решения ряда фундаментальных проблем поиска потенциальных терапевтических средств для лечения социально-значимых заболеваний - нейродегенеративных расстройств и онкологических патологий. Диссертация является цельным и законченным научным исследованием, обладающим внутренним единством изложения, выводы полностью соответствуют поставленным задачам и подчинены единству концепции диссертационного исследования.

Диссертационная работа Александровой Юлии Романовны представляет собой научно-квалификационную работу, которая полностью соответствует критериям п. 9-11, 13-14 «Положения о присуждении ученых степеней» утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842. В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации.

На заседании 12 апреля 2023 года диссертационный совет 24.1.218.01 принял решение присудить Александровой Юлии Романовне ученую степень кандидата биологических наук по специальности 1.5.4. Биохимия (биологические науки). При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 19 человек, из них 7 докторов наук по специальности 1.5.4. Биохимия (биологические науки), участвовавших в заседании, из 22 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за – 19, против – нет, недействительных бюллетеней – нет.

Председатель диссертационного совета 24.1.218.01, д.б.н., профессор, член-корр. РАО		/ Хуснутдинова Гульназ Камилевна
Ученый секретарь диссертационного совета 24.1.218.01, д.б.н., доцент		/ Корытина Гульназ Фаритовна
		«12» апреля 2023 года