

ОТЗЫВ

официального оппонента, руководителя группы «Медицинская химия» Научного центра трансляционной медицины автономной некоммерческой организации высшего образования научно-технологического университета «Сириус», доктора химических наук, профессора Навроцкого Максима Борисовича на диссертацию Александровой Юлии Романовны на тему «Полифункциональность гидроксамовых кислот как ключевой фактор для создания потенциальных противоопухолевых и нейропротекторных агентов», представленную на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности

1.5.4. Биохимия (биологические науки)

Актуальность темы исследования

Диссертационное исследование Юлии Романовны посвящено актуальной проблематике, связанной с поиском вероятных средств терапии социально-значимых заболеваний. В качестве последних диссертантом были выбраны и аргументированы, как объекты работы, онкологическая патология и нейродегенеративные расстройства. С позиций химии выбор соискателя пал на функциональные производные гидроксамовых кислот, как один из привилегированных (с позиции современной химии лекарств) и активно разрабатываемых в настоящее время классов органических соединений – потенциальных активных начал лекарственных препаратов (обозначаемых в англоязычной литературе, как *drug-like compounds*).

Научная новизна, теоретическая и научно-практическая значимость исследования

Основной элемент научной новизны диссертационной работы Александровой Юлии Романовны составили результаты исследований биологической активности новых ранее не описанных гидроксамовых кислот различных хемотипов. Практический выход диссертационной работы Александровой Ю.Р. заключается в том, что выявленные соединения-лидеры могут служить основой для дальнейшей химической оптимизации с целью разработки эффективных полифармакофорных препаратов.

Обоснованность и достоверность результатов исследования

Биологические исследования были выполнены Юлией Романовной скрупулезно и последовательно, с использованием известных репрезентативных моделей, в связи с чем обоснованность и достоверность полученных результатов не вызывает сомнений.

Общая характеристика работы

Диссертационная работа изложена на 152 страницах машинописного текста и построена в традиционном плане, состоит из введения, обзора литературы, главы

«Материалы и методы исследования», главы «Результаты и их обсуждение», заключения, выводов, списка сокращений и списка цитируемой литературы, который включает 223 зарубежных и отечественных источника. Работа проиллюстрирована 42 рисунками и 8 таблицами.

В ходе выполнения диссертационного исследования Юлия Романовна задалась целью обнаружить новые оригинальные и эффективные, полифункциональные канцеролитические и нейропротективные фармакологически активные соединения среди широкого многообразия структурно различных гидроксамовых кислот. В этом контексте работа выполнена в ключе таких широко апробированных, хотя и ресурсоемких подходов, которые в англоязычной литературе именуется *high throughput screening* (высокопроизводительный отбор) и *phenotypic screening* (фенотипический отбор). При этом автор ограничивается лишь краткими комментариями относительно биомолекулярного механизма действия этих соединений, делая отсылку к открытым литературным источникам. В этой связи более корректным вариантом структуры исследования представлялась бы иная последовательность действий, а именно – изучение взаимодействия всех изученных соискателем химических соединений с биологическими мишенями, с последующим изучением выявленных на этом этапе веществ-лидеров в опытах *in vivo*.

К числу задач своей работы Юлия Романовна, однако, относит как *in vitro*, так и *in vivo* исследования. Говоря о первых из них, автор использует в качестве моделей испытания по хелатирующей способности исследуемых веществ по отношению к ионам железа. Юлия Романовна мотивирует это тем, что указанный элемент является неотъемлемой частью активных центров ферментативных систем, на которые нацелены исследуемые соединения. Безусловно, такая гипотеза имеет право на жизнь, но квалифицировать её, как вполне репрезентативную было бы несколько неосторожно. Это связано с возможностью *off-target* (побочных) взаимодействий исследуемых соединений с другими ферментами, содержащими хелатированные ион железа в активном центре, которые в организме человека находятся в избытке. Тем не менее, нельзя отрицать корреляции данных этих исследований с изучением способности полученных соединений блокировать активность гистон-деацетилазы первого типа.

Следующая задача диссертационного исследования заключается в исследовании канцеролитических свойств разнообразных по структуре производных гидроксамовых кислот в экспериментах *in vivo*. Решая эту задачу соискатель уже непосредственно выходит на тропу фенотипического скрининга. Тот же подход находит свое отражение и в решении третьей и последней задачи диссертационного исследования, но уже применительно к поиску нейропротективных средств.

В результате выполненной работы Юлия Романовна установила, что из исследованной выборки соединений, наиболее перспективным синергистом существующих противоопухолевых средств является аминозамещенная гидроксамовая кислота под номером 3, одним из вероятных механизмов действия которой является угнетение активности фермента гистондеацетилазы типа 1.

Автором была показана высокая канцеролитическая активность функциональных производных гидроксамовых кислот, содержащих фрагмент хиразолина в своей структуре. В качестве объяснения этому эффекту соискатель предположил возможное участие испытанных соединений в развитии оксидативно-нитрозативного стресса, ингибировании процессов гликолиза и угнетении активности гистондеацетилазы первого типа.

Как вероятный нейропротектор автор рассматривает гидроксамовую кислоту, содержащую фрагмент *N*-(адамantan-2-ил)-*транс*-циннамамида (при этом, однако, ошибочно называя фрагмент адамantan-2-амин – природным, коим он не является), на основании данных исследований *in vivo* на трансгенных мышах, обладающую значительным потенциалом для терапии болезни Альцгеймера.

В итоге соискатель делает определенные выводы о взаимосвязи химической структуры и биологической активности в ряду изученных соединений. Выводы, однако, носят несколько дискуссионный характер.

Автореферат оформлен в соответствии с требованиями Положения о присуждении ученых степеней (пункт 25), соответствует разделам и положениям диссертации.

Сведения о полноте опубликованных научных результатов

Работа Юлии Романовны прошла широкую апробацию в ходе ряда профильных научных конференций и конгрессов, в том числе – с международным участием.

О признании результатов исследования соискателя научным сообществом говорит наличие у автора семи научных публикаций, как в Российских, так и в зарубежных журналах, реферируемых базами данных *РИНЦ*, *Scopus*, *Web of Science* и входящих в перечень изданий, рекомендуемых ВАК РФ. В их числе три статьи представлены в журналах Q1, две в журналах Q3 и ещё две в журналах Q4 по метрике *Web of Science*.

Наличие в работе элемента «*know how*» подтверждается объектом интеллектуальной собственности, одним из авторов которого является Юлия Романовна.

Общие вопросы и замечания по работе

Несмотря на общую положительную оценку работы, в ходе ознакомления с диссертацией возникли 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.

Заданные вопросы, однако, не снижают общей положительной оценки работы Юлии Романовны.

Заключение

Диссертация 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», является научно-квалификационной работой, в которой были решены задачи по проведению *in vitro* и *in vivo* исследований хемосенсибилизирующих свойств спироциклических гидроксамовых кислот, содержащих аминокислоты, и определению потенциального механизма действия; изучению противоопухолевого потенциала спироциклических гидроксамовых кислот, имеющих в структуре хиназолиновое ядро, определению механизма цитотоксического действия; исследованию *in vitro* и *in vivo* нейропротекторных свойств гидроксамовых кислот линейной структуры, содержащих фрагменты адамантана и природных соединений.

Работа находится в соответствии с пунктами: 1 – «Проблемы строения, свойств и функционирования отдельных молекул и надмолекулярных комплексов в биологических объектах, изучение молекулярной организации структурных компонентов, выяснение путей метаболизма и их взаимосвязей»; 4 – «Исследование образования и превращения отдельных молекул, функционирования ферментных систем и надмолекулярных комплексов, проблемы биологического катализа, механохимических явлений и биоэнергетики, акцептирования и использования энергии света и фотосинтеза, азотфиксации, выделение и реконструирование молекулярных ансамблей, моделирование биохимических процессов»; 5 – «Анализ и синтез биологически активных веществ, выяснение их физиологического действия и возможностей применения полученных веществ в медицине и других отраслях народного хозяйства»; 7 – «Исследование структуры и функциональной активности комплексов неорганических ионов с органическими молекулами, их участия в процессах жизнедеятельности»; 14 – «Исследования молекулярных механизмов реагирования клеточных компонентов и живых организмов на проникающую радиацию, ультрафиолетовое и ионизирующее излучение, электромагнитные поля, механические, холодные, тепловые, химические, токсические и другие экстремальные воздействия. Биохимические исследования по созданию

протективных средств на эти воздействия. Изучение роли активных форм кислорода, продуктов перекисного окисления и свободнорадикальных продуктов в нарушениях и регулировании метаболических процессов в биосистемах» паспорта специальности 1.5.4 – «Биохимия».

Диссертационная работа полностью соответствует требованиям п. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. №842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а её автор, Александрова Юлия Романовна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.4. Биохимия.

Официальный оппонент:

Руководитель группы «Медицинская химия» Научного центра трансляционной медицины автономной некоммерческой организации высшего образования научно-технологический университет «Сириус», профессор, кандидат фармацевтических наук по специальности 3.4.2 – «Фармацевтическая химия, фармакогнозия», доктор химических наук по специальностям 1.4.3 – «Органическая химия» и 1.4.16 – «Медицинская химия».

Навроцкий Максим Борисович

« 06 » _____ 2023 г.

354340, Краснодарский край, Адлер,
федеральная территория «Сириус»,
пр-т Олимпийский, д. 1
Телефон: +79178442777
E-mail: maxim.navrozki@gmail.com

Согласен на сбор, обработку, хранение и передачу моих персональных данных при работе диссертационного совета 24.1.218.01 по диссертационной работе Александровой Юлии Романовны «Полифункциональность гидроксамовых кислот как ключевой фактор для создания потенциальных противоопухолевых и нейропротекторных агентов», представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.4. Биохимия (биологические науки).

Подпись Навроцкого М.Б. заверяю:



Автономная некоммерческая образовательная организация высшего образования Научно-технологический университет «Сириус», 354340, Краснодарский край, Адлер, федеральная территория «Сириус», пр-т Олимпийский, д. 1; Телефон: +7(800)1007663; E-mail: info@siriusuniversity.ru.