

## **ОТЗЫВ**

**официального оппонента кандидата биологических наук Зорова Саввы Дмитриевича  
на диссертационную работу 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)**

### **Актуальность темы исследования**

Онкологические и нейродегенеративные заболевания занимают центральное место среди причин смертности и инвалидизации в мире. Несмотря на значительное количество попыток внедрения в клиническую практику современных высокотехнологичных методов лечения, до сих пор основным и широко используемым методом лечения данных заболеваний является химиотерапия. Однако существующие на сегодняшний день препараты, направленные на фармакологическую коррекцию онкологических патологий и нейродегенеративных расстройств и относящиеся к различным классам химических соединений, в большинстве случаев обладают ограниченной эффективностью и выраженной системной токсичностью, что значительно препятствует их применению в клинике.

Обширная распространенность и мультифакторная природа данных заболеваний диктуют необходимость поиска новых высокоэффективных и безопасных фармакологических агентов, которые могли бы воздействовать одновременно на несколько звеньев, участвующих в патологическом каскаде развития данных заболеваний.

Широкий спектр биологической активности соединений класса гидроксамовых кислот не может не привлекать внимание исследователей, занимающихся поиском потенциальных нейропротекторных или противоопухолевых препаратов.

В связи с этим диссертационная работа Юлии Романовны Александровой, посвященная изучению противоопухолевых и нейропротекторных свойств гидроксамовых кислот, представляется актуальной и обладает выраженной научно-практической значимостью.

### **Научная новизна, теоретическая и научно-практическая значимость исследования**

Юлия Романовна Александрова впервые продемонстрировала в своем диссертационном исследовании биологическую активность новых гидроксамовых кислот нетипичной спироциклической структуры и линейных соединений.

Автором впервые обнаружены различные механизмы фармакологической активности гидроксамовых кислот различных хемотипов на нескольких уровнях организации в ходе комплексной серии биологического тестирования - в *in vitro*, *in vivo* и *ex vivo* экспериментах. Выявлены соединения-лидеры, которые могут рассматриваться в качестве самостоятельных молекул или как основа для химической модификации для создания наиболее эффективных препаратов.

### **Обоснованность и достоверность результатов исследования**

Эксперименты, представленные в диссертационной работе Ю.Р. Александровой, проведены в достаточном объеме с использованием современного оборудования и валидированных методов исследования. Статистическая обработка полученных результатов проведена с использованием адекватных общепринятых в медико-биологических исследованиях методов математической статистики. Анализ релевантных литературных источников при сопоставлении результатов работы позволили автору сформулировать обоснованные выводы, которые в полной мере соответствуют поставленным задачам.

### **Структура и содержание диссертационной работы**

Диссертационная работа Александровой Ю.Р. составлена по традиционному плану и состоит из введения, обзора литературы, главы «Материалы и методы исследования», главы, посвященной результатам собственных исследований и их обсуждению, заключения, выводов, списка сокращений и списка цитируемой литературы, который включает 223 зарубежных и отечественных источника. Работа изложена на 152 страницах машинописного текста, включает 42 рисунка и 8 таблиц.

Во «**Введении**» отражена актуальность темы диссертационной работы, описаны цели и задачи исследования, определены научная новизна, теоретическая и практическая значимости работы, основные положения, выносимые на защиту.

В разделе «**Обзор литературы**» подробно рассматриваются современные данные о патологических каскадах, участвующих в патогенезе онкологических и нейродегенеративных заболеваний, а также о биологической активности гидроксамовых кислот. Обзор литературы включает такие подразделы, как особенности структуры гидроксамовых кислот, перспективные направления химической модификации гидроксамовых кислот, окислительный стресс в развитии и прогрессировании нейродегенеративных и онкологических патологий, роль гидроксамовых кислот в модуляции окислительного стресса при нейродегенерации и

злокачественных новообразованиях, значение митохондриальной дисфункции и перепрограммирования метаболического состояния при нейродегенерации и онкопатологии, влияние гидроксамовых кислот на функционирование митохондрий и метаболизм клеток при нейропатологии и онкологических заболеваниях, роль модификаций гистонов в регуляции экспрессии генов, патогенетически значимых для развития нейродегенеративных и онкологических заболеваний.

Раздел **«Материалы и методы исследования»** подробно описывает методики, использованные в диссертационной работе: биохимические, гистологические, гистохимические и поведенческие методы. Также указаны методы статистического анализа полученных экспериментальных данных.

В третьем разделе **«Результаты исследования и их обсуждение»** в соответствии с поставленными задачами автором приведены собственные данные исследования биологической активности гидроксамовых кислот различных хемотипов. Представлены результаты исследования противоопухолевого потенциала спироциклических гидроксамовых кислот, где на основании полученных данных обнаружены соединения-лидеры: (1) гидроксамовая кислота валянинового ряда, обладающая хемосенсибилизирующими свойствами по отношению к циклофосфамиду на *in vitro* клеточной модели HeLa и на перевиваемой мышинной модели опухоли меланомы B16, (2) и гидроксамовые кислоты на основе хиназолина, содержащие в структуре атомы хлора, с высокой избирательной цитотоксической активностью именно в отношении опухолевых культур клеток. Исследование нейропротекторных свойств гидроксамовых кислот линейной структуры позволило соискателю выявить соединение-лидер - (3) гидроксамовую кислоту с углеводородной структурой линкера и содержащей в CAP-группе адамантан, которая эффективно восстанавливает нарушения когнитивных функций у генно-модифицированных животных 5xFAD. Также в этом разделе изложено обсуждение полученных результатов и их сопоставление с современными литературными данными.

Во главе **«Заключение»** в кратком виде приведены основные результаты работы. **«Выводы»** сформулированы в соответствии с поставленными целью и задачами и в полной мере отражают результаты исследования.

Автореферат дает полное представление о структуре и содержании исследования, соответствует положениям диссертационной работы и оформлен в соответствии с предъявляемыми требованиями.

## Сведения о полноте опубликованных научных результатов

По теме диссертационной работы опубликовано 15 печатных работ, в том числе 7 статей в журналах, входящих в перечень ВАК и индексируемых в международных базах Scopus и Web of Science, имеется 1 патент Российской Федерации.

## Общие вопросы и замечания по работе

Диссертационная работа Александровой Ю.Р. на тему «Полифункциональность гидроксамовых кислот как ключевой фактор для создания потенциальных противоопухолевых и нейропротекторных агентов» не имеет существенных замечаний.

Оценивая данную работу положительно, хотелось бы обратить внимание на несколько вопросов дискуссионного плана:

1. Для линейных гидроксамовых кислот была показана очень высокая активность в отношении гистоновой деацетилазы, 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% диметилсульфоксида. Не является ли такое содержание ДМСО токсичным для животных?

3. На чём основан выбор поведенческих тестов при исследовании нейропротекторных свойств гидроксамовых кислот?

## Заключение

Диссертационная работа Александровой Юлии Романовны на тему «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), является законченной, самостоятельной научно-квалификационной работой, в которой содержится 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).

Официальный оппонент:

Старший преподаватель факультета биотехнологии и биоинформатики Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», кандидат биологических наук (специальность 1.5.4. Биохимия).



Зоров Савва Дмитриевич

«27» февраля 2023 г.

119234, г. Москва, Ленинские горы, д. 1

Телефон: +7 (916) 3068866

E-mail: [zorov@inbox.ru](mailto:zorov@inbox.ru)

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 Зорова С.Д. заверяю:

ПОДПИСЬ  
УДОЛГОВЕРЯЮ  
ЗАВ. КАФЕДРОЙ  
ИИ СИДОРОВА



Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», 119234, г. Москва, Ленинские горы, д. 1; Телефон: +7(495)9394195; E-mail: [bioeng@genebee.msu.ru](mailto:bioeng@genebee.msu.ru).