

УТВЕРЖДАЮ

Директор Федерального
государственного бюджетного
научного учреждения «Научно-
исследовательский институт
биомедицинской химии имени В.И.
Ореховича», д.б.н. Е.А. Пономаренко

«27» февраля 2028 г.



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической значимости 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 специальности
1.5.4. Биохимия (биологические науки)**

Диссертационная работа Александровой Юлии Романовны 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 (ИФХВ РАН) и посвящена исследованию биологической активности гидроксамовых кислот различных хемотипов с целью поиска фармакологических инструментов для терапии социально-значимых заболеваний - онкологических патологий и нейродегенеративных расстройств.

Актуальность темы исследования

Нейродегенеративные расстройства и онкологические патологии - две наиболее распространенные группы заболеваний в мире. По данным глобальной онкологической обсерватории (Global Cancer Observatory, GCO) к 2050 году от онкопатологий ежегодно будут умирать более 30 миллионов человек, а количество пациентов с различными формами нейродегенеративных заболеваний достигнет 130 миллионов. Ввиду того, что данные заболевания имеют многогранную природу, определяемую множеством факторов, способствующих их

развитию и прогрессированию, на сегодняшний день существует острая необходимость в разработке мультитаргетных лигандов для модуляции патологических каскадов, участвующих в патогенезе онко- и нейропатологий.

Гидроксамовые кислоты являются известными ингибиторами гистоновых деацетилаз, и на сегодняшний день несколько представителей данного класса используются в клинике в качестве эффективных противоопухолевых средств. В то же время имеющийся пул данных, описывающий широкий спектр биологической активности соединений на основе гидроксамовой кислоты, свидетельствует о возможности их применения в качестве фармакологических агентов, направленных на коррекцию нейродегенеративных расстройств. Всё это позволяет рассматривать производные гидроксамовой кислоты как ценные каркасы для разработки новых терапевтических средств для лечения онко- и нейропатологий.

Несмотря на значительные достижения современной биомедицины онкологические и нейродегенеративные патологии до сих пор остаются заболеваниями с ограниченными подходами к лечению. В связи с этим предпринимаемые усилия, направленные на создание лекарственных препаратов нового поколения, имеют огромное значение. Таким образом, диссертационная работа Александровой Ю.Р., посвященная поиску потенциальных полифункциональных противоопухолевых или нейропротекторных соединений среди гидроксамовых кислот различных хемотипов, является актуальным и практически-значимым исследованием.

Научная новизна, теоретическая и научно-практическая значимость исследования

Научная новизна диссертационной работы Александровой Ю.Р. заключается в проведении комплексного анализа биологической активности ряда новых ранее не описанных гидроксамовых кислот различных хемотипов, включая спироциклические гидроксамовые кислоты, а также соединения с линейной структурой. Александровой Ю.Р. получены данные о возможных механизмах фармакологического действия перспективных субстанций на основе гидроксамовой кислоты на молекулярном, клеточном и организменном уровнях в ходе *in vitro*, *in vivo* и *ex vivo* серии экспериментов.

Результаты диссертационного исследования имеют важное теоретическое и научно-практическое значение. В работе получены новые фундаментальные знания о роли ранее не описанных гидроксамовых кислот, которые могут быть использованы в разработке фармакологических препаратов на основе гидроксамовой кислоты для терапии онкологических и нейродегенеративных заболеваний. И в этом контексте важный практический выход работы Александровой Ю.Р. 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.

Обоснованность и достоверность результатов исследования

Диссертационная работа Александровой Ю.Р. выполнена с использованием солидного арсенала современных методов экспериментальной биологии, выбор которых позволил успешно решить поставленные цель и научные задачи. Корректно использованные методы статистической обработки данных, независимые экспериментальные повторы, публикации материалов диссертации в научных журналах с серьезным уровнем экспертного рецензирования определяют как достоверность полученных результатов, так и сделанных на их основании выводов.

Структура и содержание диссертационной работы

Диссертационная работа Александровой Ю.Р. построена по традиционному плану и состоит из введения, трёх глав (обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты и обсуждение), заключения, выводов, списка сокращений и списка литературы. Список литературы включает 223 зарубежных и отечественных источника. Материалы диссертации изложены на 152 страницах машинописного текста, включают 42 рисунка и 8 таблиц.

Во **«Введении»** автор обосновывает актуальность выбранной темы, определяет цель и формирует круг задач, подчеркивает научную новизну, теоретическую и практическую значимость работы, последовательно формулирует цель и задачи исследования, выносимые на защиту положения, которые соответствуют теме диссертационной работы, описывает степень достоверности полученных результатов и указывает на то, как проходила апробация работы, приводя сведения о публикациях полученных результатов. Целью работы является поиск потенциальных полифункциональных противоопухолевых или нейропротекторных соединений среди гидроксамовых кислот различных хемотипов.

В первой главе **«Обзор литературы»** автором рассмотрены достижения современной науки в области конструирования перспективных молекул на основе гидроксамовой кислоты, а также перспективные подходы для поиска лекарственных молекул, действующих на определенные молекулярные мишени, для терапии онкологических и нейродегенеративных заболеваний. Проведенный анализ литературы, позволило соискателю аргументированно сформулировать и обосновать цели и задачи диссертационной работы.

Во главе **«Материалы и методы исследования»** подробно дана характеристика всем экспериментальным методам исследования, которые были использованы для решения поставленных задач. Работа проведена на современном оборудовании с помощью комплекса валидированных методов, включающих биохимические, гистологические, гистохимические, поведенческие и статистические процедуры.

Третья глава диссертации - **«Результаты исследования и их обсуждение»** - структурирована в соответствии с поставленными перед автором задачами, где прослеживается

четкая логическая взаимосвязь. В подглаве «3.1. Хемотипы исследуемых гидроксамовых кислот» представлены структурные формулы исследованных в диссертационной работе соединений. Безусловным преимуществом данной части является теоретическое обоснование целесообразности выбранных химических модификаций гидроксамовых кислот, которое подтверждается ссылками на предшествующие данной работе публикации. Подглава «3.2 Биологическая активность гидроксамовых кислот» в свою очередь также включает три подраздела, которые посвящены непосредственно исследованию противоопухолевых или нейропротекторных свойств различных хемотипов гидроксамовых кислот. По итогам изучения биологической активности спироциклических гидроксамовых кислот, содержащих в своей структуре аминокислоты (подраздел 3.1.1.), было определено соединение-лидер - гидроксамовая кислота с валиновым заместителем (соединение **3**), которое как на *in vitro* клеточной модели карциномы шейки матки человека HeLa, так и на перевиваемой мышинной модели опухоли меланомы B16 проявило хемосенсибилизирующие свойства в отношении цитостатика алкилирующего действия циклофосфида. В подразделе 3.1.2. автору удалось показать, что спироциклические гидроксамовые кислоты на основе хиназолина могут рассматриваться в качестве потенциальных агентов для терапии злокачественных новообразований. Выполненный анализ зависимости «структура-активность» позволил установить наиболее перспективные химические модификации соединений данного ряда, заключающиеся во включении в структуру атомов галогенов. Результаты, представленные в подразделе 3.1.3., показывают, что среди соединений гидроксамовых кислот линейной структуры, полученных в результате направленной химической модификации, можно выделить соединение-лидер с нетипичными для соединений данного класса нейропротекторными свойствами - гидроксамовую кислоту с углеводородной структурой линкера и содержащей в CAP-группе каркасный фрагмент адамантана. За счёт антиоксидантной и HDAC-ингибирующей способности, модуляции агрегации патологических форм β -амилоида и работы комплексов электронтранспортной цепи митохондрий, данное соединение восстанавливает нарушения когнитивных функций у трансгенных мышей 5xFAD, моделирующих болезнь Альцгеймера.

Во главе **«Заключение»** диссертационной работы приведено обобщение сведений, изложенных в предыдущих разделах. **«Выводы»** соответствуют поставленной цели и задачам и полностью отражают результаты исследования.

Характеризуя диссертационное исследование Александровой Ю.Р., следует отметить, что работа написана понятным языком, а экспериментальный материал и его обсуждение изложены логично и последовательно. Содержание автореферата адекватно отражает основные результаты выполненной диссертационной работы, полностью соответствует разделам и положениям диссертационной работы.

Сведения о полноте опубликованных научных результатов

Основные результаты диссертационной работы в полной мере отражены в 15 печатных работах, 3 статьи из которых входят в перечень ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, а 7 статей опубликованы в зарубежных научных изданиях, рецензируемых международными базами реферативных данных Scopus и Web of Science. Получен один патент Российской Федерации.

Общие вопросы и замечания по работе

Серьезных концептуальных замечаний по диссертационной работе Александровой Ю.Р. на тему «Полифункциональность гидроксамовых кислот как ключевой фактор для создания потенциальных противоопухолевых и нейропротекторных агентов» нет. Если оставить за скобками замечания оформительского толка (опечатки, нарушенное в ряде мест согласование, а также использование англоязычного способа представления микромолярной концентрации - μM вместо традиционного в русскоязычной научной литературе сокращения мкМ и редко встречающегося русскоязычного сокращения, обозначающего ошибку средней - OC , вместо ставшего традиционным международного сокращения SEM), есть несколько важных моментов дискуссионного характера, которые целесообразно обсудить:

- (1) Чем обусловлен выбор именно первой и шестой изоформ гистондеацетилаз в качестве мишеней исследованных в диссертации соединений?
- (2) 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?
- (3) 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?

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 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).

Диссертационная работа Александровой Ю.Р. и отзыв были обсуждены и одобрены на заседании лаборатории фармакопротеомики, протокол №01 от «21» февраля 2023 года.

Отзыв составлен заведующим лабораторией фармакопротеомики Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича», доктором биологических наук (специальность 1.5.4. Биохимия), профессором Медведевым Алексеем Евгеньевичем.


_____ Медведев Алексей Евгеньевич

27 февраля 2023 г.

Сведения о составителе отзыва:

Медведев Алексей Евгеньевич
Доктор биологических наук по специальности
1.5.4. Биохимия, профессор
Должность: заведующий лабораторией фармакопротеомики
Федерального государственного бюджетного научного
учреждения «Научно-исследовательский институт
биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича»
Адрес организации: 119121, г. Москва, ул. Погодинская, 10/8
Телефон: +7(499)246-69-80, сайт организации: <https://www.ibmc.msk.ru/>
E-mail: Alexei.Medvedev@ibmc.msk.ru

Подпись 
заверяю 
Ученый секретарь ИБМХ к.х.н. Карлова Е.А.

