

«УТВЕРЖДАЮ»

Заместитель директора Федерального  
государственного бюджетного  
учреждения науки Федерального  
исследовательского центра проблем  
химической физики и медицинской  
химии Российской академии наук



Бадамшина Э.Р.

«25» декабря 2023 г.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федерального  
исследовательского центра проблем химической физики и медицинской химии  
Российской академии наук

Диссертационная работа Негановой Маргариты Евгеньевны на тему «Рациональный подход к поиску лекарственных агентов на основе взаимосвязи биохимических механизмов патогенеза нейродегенеративных и онкологических заболеваний» 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 (ИФВ РАН).

В 2007 году Неганова Маргарита Евгеньевна закончила с отличием специалитет биолого-химического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ивановский государственный университет» по специальности Биология. В 2011 году окончила очную аспирантуру Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт

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) по специальности 02.00.10 Биоорганическая химия. В 2012 году Негановой Маргаритой Евгеньевной была защищена диссертация на тему «Производные алкалоида секуринина и изоалантолактонов в качестве потенциальных нейропротекторов» и присвоена степень кандидата химических наук по специальности 02.00.10 Биоорганическая химия. С 2007 года Неганова Маргарита Евгеньевна работает в ИФАН РАН, пройдя путь от инженера-исследователя до ведущего научного сотрудника, заведующей лабораторией биохимии патологических процессов.

Научный консультант - Балакин Константин Валерьевич - доктор химических наук, доцент, ведущий научный сотрудник Лаборатории медицинского оборудования в области ин витро диагностики Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет)».

По итогам обсуждения было принято следующее **закключение**:

#### **Научная новизна.**

В работе впервые для рационализации ранних исследовательских этапов поиска лекарственных препаратов был реализован интегральный подход к биотестированию химических соединений, основанный на общности биохимических каскадов патогенеза нейродегенеративных и онкологических заболеваний. Доказано, что на ранних этапах патогенеза нейродегенеративных и онкологических заболеваний существует общность патологических биохимических каскадов, в частности, процессов, связанных с окислительным стрессом, аберрантным функционированием митохондрий и некоторыми аспектами эпигенетической регуляции. Благодаря разработанной автором интегральной системе биологического тестирования соединений различной химической природы удалось на самых ранних исследовательских этапах оценить их потенциал для терапии нейродегенеративных и онкологических заболеваний и идентифицировать в ряду соединений на основе природных матриц (1) молекулы, являющиеся перспективной платформой для создания лекарственных препаратов нейропротекторной направленности для лечения деменции «альцгеймеровского» типа и болезни Паркинсона; (2) вещества, которые могут выступать в качестве основы для создания противоопухолевых агентов. В широком ряду гидроксамовых кислот различных хемотипов интегральная система

хемотипов интегральная система биологического тестирования позволила выявить (1) перспективные потенциальные лекарственные кандидаты, проявляющие комплексный тип нейропротекторной активности; а также (2) обладающие хемосенсибилизирующим действием, необходимым для усиления противоопухолевой терапии. Создана аннотированная база, содержащая химико-биологическую информацию об исследованных молекулярных объектах и позволяющая идентифицировать и прогнозировать структурно-функциональные закономерности проявления целевой биологической активности новых соединений.

### **Практическая значимость работы.**

Проведенные исследования имеют большое значение для понимания сложных биологических связей между патогенезом злокачественных новообразований и нейродегенеративных расстройств и вносят существенный вклад в открытие новых перспективных направлений при создании эффективных фармакологических стратегий для лечения данных заболеваний. С этой целью помимо фундаментально-теоретического аспекта, в работе был создан новый специальный информационно-аналитический инструмент, содержащий полученные в рамках диссертационного исследования химико-биологические данные для широкого ряда соединений – аннотированная база, позволяющая, в частности, относить исследуемые вещества к целевым группам потенциальных нейропротекторов или противоопухолевых агентов; прогнозировать структурно-функциональные закономерности влияния молекулярных объектов на биохимические каскады с применением алгоритмов хемоинформатики и искусственного интеллекта; получать информацию, необходимую для дальнейшей направленной химической модификации синтезированных соединений с целью улучшения фармакологических характеристик.

Ещё одним новым практическим результатом в данной работе является идентификация при помощи разработанного подхода ряда эффективных нейропротекторных и противоопухолевых агентов среди соединений различных хемотипов: гидроксамовых кислот и производных природных молекулярных скаффолдов, которые могут быть рассмотрены в качестве перспективных лекарственных кандидатов для дальнейшей доклинической и клинической разработки.

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

Автором осуществлены выбор направления работ и постановка решаемых задач. В диссертации изложены результаты исследований, выполненных при непосредственном участии автора, сотрудниками 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, заведующей которой является Неганова Маргарита Евгеньевна, а также аспирантами, работавшими под научным руководством соискателя, что отражено в совместных статьях и патентах. Автору принадлежит ключевая роль в формулировке проблемы, постановке целей, задач и положений, выносимых на защиту, планировании экспериментов, получении, обработке и интерпретации результатов, а также подготовке материалов к публикации и представлению на различных конференциях.

#### **Степень достоверности результатов проведённых исследований.**

Достоверность результатов диссертационной работы определяется глубоким анализом современных литературных сведений, использованием большого объёма экспериментальных данных, подбором адекватных методов и подходов, в ряде случаев, положительно взаимодополняющих друг друга (к примеру, показано соответствие закономерностей результатов, полученных экспериментальным путем и в ходе высокопроизводительного компьютерного моделирования), использованием высокотехнологичного оборудования, высокой степенью воспроизводимости результатов, корректным применением статистического анализа, подтверждающим постулируемые корреляции и отличия. Обоснованность интерпретации полученных данных подтверждается публикацией основных результатов исследования по теме работы в высокорейтинговых рецензируемых журналах, а также большим количеством докладов на международных и отечественных конференциях.

#### **Ценность научных работ соискателя и полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем.**

Основные научные результаты диссертационной работы Маргариты Евгеньевны Негановой представлены в 47 научных публикациях в журналах, индексируемых в Web of Science, Scopus, РИНЦ, 2 главах в монографиях и 1 патенте Российской Федерации на изобретения.

В опубликованных работах (список представлен ниже) в полной мере представлены все основные результаты диссертационного исследования. Все перечисленные ниже статьи опубликованы в журналах из «Перечня рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук», из них 34 в журналах Q1 и Q2, включая такие высокорейтинговые рецензируемые журналы,

как Seminars in Cancer Biology, Pharmacology & Therapeutics, Current Neuropharmacology, International Journal of Molecular Sciences, Pharmaceutics, Cancers и другие.

1. **Неганова, М.Е.** Нейропротекторные свойства алломаргаритарина – нового триптаминового производного природного алкалоида секуринина / **М.Е. Неганова**, Т.П. Серкова, С.Г. Клочков, С.В. Афанасьева, Е.Ф. Шевцова, С.О. Бачурин // *Естественные и технические науки*. - 2011. №5. - С.86-90 - РИНЦ, ВАК
2. **Неганова, М.Е.** Исследование антиоксидантных свойств нового триптаминового производного секуринина и его влияние на судорожную активность мозга при экспериментальной эпилепсии / **М.Е. Неганова**, В.А. Блик, С.Г. Клочков, Н.Е. Чепурнова, Е.Ф. Шевцова // *Нейрохимия*. - 2011. - Т.28 (3). – С.236-243 - РИНЦ, ВАК, WoS, RSCI, IF(РИНЦ)= 0,286
3. Пухов, С.А. Ингибирование роста клеток аденокарциномы молочной железы эпоксиалантолактоном и его производными / С.А. Пухов, **М.Е. Неганова**, Л.В. Аникина, Е.Ф. Шевцова, С.В. Афанасьева, С.Г. Клочков // *Фундаментальные исследования* - 2014. - V.9 (9). - P. 1988-1992 - РИНЦ, ВАК, IF(РИНЦ) = 1,7
4. **Neganova, M.E.** Mechanisms of antioxidant effect of natural sesquiterpene lactone and alkaloid derivatives. / **M.E. Neganova**, S.V. Afanas'eva, S.G. Klochkov, E.F. Shevtsova // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. - 2012. - Т.152 (6). - С. 720-722. – SCOPUS, ВАК, IF=0.7
5. Klochkov, S.G. Synthesis and biological activity of isoalantolactone - tryptamine conjugates / S.G. Klochkov, S.V. Afanas'eva, **M.E. Neganova**, E.F. Shevtsova, Y.N. Bulychev // *Russian Chemical Bulletin*. - 2012. - Т. 61 (2). - С. 409-415. - SCOPUS, ВАК, IF= 1.7
6. Klochkov, S.G. Synthesis and Antioxidant Activity of Securinine Derivatives / S.G. Klochkov, **M.E. Neganova**, S.V. Afanas'eva, E.F. Shevtsova // *Pharmaceutical Chemistry Journal*. – 2014. – V.48(1). – P. 15-17. - WoS, SCOPUS, ВАК, IF= 0.9
7. **Neganova, M.E.** Neuroprotective effects of the securinine-analogs: identification of allomargaritarine as a lead compound / **M.E. Neganova**, S.G. Klochkov, S.V. Afanasieva, T.P. Serkova, E.S. Chudinova, S.O. Bachurin, V.P. Reddy, G. Aliev, E.F. Shevtsova // *CNS & Neurological Disorders - Drug Targets*. - 2016. - V. 15 (1). - P. 102-107.-WoS, SCOPUS, Q2, IF= 3
8. **Neganova, M.E.** Biological activity of spirocyclic hydroxamic acids / **M.E. Neganova**, D.V. Mishchenko, T.P. Serkova, I.V. Vystorop, E.F. Shevtsova // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. - 2016. V.162(2). - P. 228-230. – WoS, SCOPUS, ВАК, Q3, IF= 0.7
9. **Neganova M.E.** Securinine derivatives as potential anti-amyloid therapeutic approach / **M.E. Neganova**, S.G. Klochkov, L.N. Petrova, E.F. Shevtsova, S.V. Afanasieva, E.S. Chudinova, V.P. Fisenko, S.O. Bachurin, G.E. Barreto, G. Aliev // *CNS & Neurological Disorders - Drug Targets*. - 2017. - V. 16 (3). - P. 351-355 - WoS, SCOPUS, Q2, IF=3
10. Shevtsova, E.F. Mitochondrial permeability transition pore as a suitable target for neuroprotective agents against Alzheimer's disease / E.F. Shevtsova, D.V. Vinogradova, **M.E. Neganova**, M. Avila-Rodriguez, G.Md. Ashraf, G.E. Barreto, S.O. Bachurin, G. Aliev // *CNS & Neurological Disorders - Drug Targets*. - 2017. - V. 16(6). - P. 677-685. - WoS, SCOPUS, Q2, IF=3
11. Mishchenko, D.V. Chemosensitizing activity of histone deacetylases inhibitory cyclic hydroxamic acids for combination chemotherapy of lymphatic leukemia / D.V. Mishchenko, **M.E. Neganova**, E.N. Klimanova, T.E. Sashenkova, S.G. Klochkov, E.F. Shevtsova, I.V. Vystorop, V.V. Tarasov, V.N. Chubarev, Anna N. Samsonova, G.Md. Ashraf, G. Barreto, N.S. Yarla, G. Aliev // *Current Cancer Drug Targets*. - 2018. - V. 18(4). - P. 365-371. - SCOPUS, Q1, IF=2,9
12. Klochkov, S.G. Biological activity of alantolactones in experiments on cells / S.A. Pukhov, **M.E. Neganova**, E.S. Dubrovskaya, L.A. Anikina, S.V. Afanasyeva, A.V. Semakov // *Biomedical Chemistry: Research and Methods*. - 2018. V. 1(3). – P. e00047.– РИНЦ, ВАК, CrossRef, IF=0,4

13. Dubrovskaya, E.S. Protective effects of the natural sesquiterpene lactones against damage induced by glutamate and peroxide in SK-N-MC cells / E.S. Dubrovskaya, A.V. Semakov, S.V. Afanasyeva, **M.E. Neganova**, V.I. Kozlovski, S.G. Klochkov // *Biomedical Chemistry: Research and Methods*. 2018. - V. 1(3). - P. e00051 - ПИИЦ, БАК, CrossRef, IF=0,4
14. Shevtsova, E.F. Mitochondria are an important target in the search for new drugs for the treatment of Alzheimer's disease and senile dementia / E.F. Shevtsova, D.V. Vinogradova, **M.E. Neganova**, P.N. Shevtsov, B.V. Lednev, S.O. Bachurin // *Biomedical Chemistry: Research and Methods*. - 2018. - V. 1(3). - P. e00058. - ПИИЦ, БАК, CrossRef, IF=0,4
15. Pukhov, S.A. Cytotoxicity of natural alantolactones conjugated to substituted piperazines / S.A. Pukhov, S.V. Afanas'eva, L.V. Anikina, V.I. Kozlovskii, **M.E. Neganova**, S.G. Klochkov // *Chemistry of Natural Compounds*. - 2019. - V. 55(1). - P. 41-46. - WoS, SCOPUS, Q3, IF=1.3
16. Klochkov, S.G. Implications of farnesyltransferase and its inhibitors as a promising strategy for cancer therapy / S.G. Klochkov, **M.E. Neganova**, N.S. Yarla, M. Parvathaneni, B. Sharma, V.V. Tarasov, G. Barreto, S.O. Bachurin, G.M. Ashraf, G. Aliev // *Seminars in Cancer Biology*. - 2019. - V. 56. - P. 128-134. - WoS, SCOPUS, Q1, IF=14,5
17. Nikolenko, V.N. Current understanding of central nervous system drainage systems: implications in the context of neurodegenerative diseases / V.N. Nikolenko, M.V. Oganessian, A.D. Vovkogan, A.T. Nikitina, E.A. Sozonova, V.A. Kudryashova, N.A. Rizaeva, R. Cabezas, M. Avila-Rodriguez, **M.E. Neganova**, L.M. Mikhaleva, S.O. Bachurin, S.G. Somasundaram, C.E. Kirkland, V.V. Tarasov, G. Aliev // *Current Neuropharmacology*. - 2019. № 17. P. 1. - WoS, SCOPUS, Q1, IF=7,7
18. Klochkov, S.G. A novel heterocyclic system based on natural epoxyalantolactone / S.G. Klochkov, S.A. Pukhov, S.V. Afanasieva, **M.E. Neganova**, I.V. Ananiev, M. Avila-Rodriguez, V.V. Tarasov, G. Aliev // *Frontiers in Chemistry*. - 2019. - V. 7. - P. 655. - WoS, SCOPUS, Q1, IF=6,5
19. Klochkov, S.G. New Arteannuin B Derivatives and Their Cytotoxic Activity / S.G. Klochkov, **M.E. Neganova**, S.A. Pukhov, S.V. Afanas'eva, Yu.R. Aleksandrova E.Yu. Yandulova // *Chemistry of Natural Compounds*. - 2020. - V. 56. - P. 445-451. - WoS, SCOPUS, Q3, IF=1.3
20. **Neganova, M.E.** Synthesis and Cytotoxic Activity of Azine Derivatives of 6-Hydroxyxanthanodiene / **M.E. Neganova**, S.G. Klochkov, S.A. Pukhov, S.V. Afanasieva, Yu.R. Aleksandrova, E.Yu. Yandulova, M.F. Avila-Rodriguez, L.M. Mikhaleva, V.N. Nikolenko, S.G. Somasundaram, C.E. Kirkland, G. Aliev // *Current Cancer Drug Targets*. - 2020. - V. 20(9). - P. 666-674. - WoS, SCOPUS, Q2, IF=3
21. Brzecka, A. The Association of Sleep Disorders, Obesity and Sleep-Related Hypoxia with Cancer / A. Brzecka, K. Sarul, T. Dyla, M. Avila-Rodriguez, R. Cabezas-Perez, V.N. Chubarev, N.N. Minyaeva, S.G. Klochkov, **M.E. Neganova**, L.M. Mikhaleva, S.G. Somasundaram, C.E. Kirkland, V.V. Tarasov, G. Aliev // *Current Genomics*. - 2020. V. 21(6). - P. 444-453. - WoS, SCOPUS, Q3, IF=4.8
22. Sukocheva, O.A. Sphingosine kinase and sphingosine-1-phosphate receptor signaling pathway in inflammatory gastrointestinal disease and cancers: A novel therapeutic target / O.A. Sukocheva, H. Furuya, M. Li Ng, M. Friedemann, M. Menschikowski, V.V. Tarasov, V.N. Chubarev, S.G. Klochkov, **M.E. Neganova**, A.A. Mangoni, G. Aliev, A. Bishayee // *Pharmacology & Therapeutics*. - 2020. V. 207. - P. 107464 - WoS, SCOPUS, Q1, IF=13.5
23. **Neganova, M.E.** Histone modifications in epigenetic regulation of cancer: Perspectives and achieved progress / **M.E. Neganova**, S.G. Klochkov, Y.R. Aleksandrova, G. Aliev // *Semin Cancer Biol*. - 2020. V. 83. - P. 452-471 - WoS, Scopus, Q1, IF=14,5
24. **Neganova, M.E.** Mechanisms of cytotoxic action of a series of directionally synthesized heterocyclic hydroxamic acids / **M.E. Neganova**, Y.R. Aleksandrova, S.A. Pukhov, S.G. Klochkov, V.N. Osipov // *Biomed Khim*. - 2020. V. 66(4). - P. 332-338 - БАК, ПИИЦ, Q4, IF=1,3

25. **Neganova, M.E.** Promising molecular targets for pharmacological therapy of neurodegenerative pathologies. / **M.E. Neganova**, Y.R. Aleksandrova, V.O. Nebogatikov, S.G. Klochkov, A.A. Ustyugov // *Acta Naturae*. – 2020. V. 12(3). – P. 60-80 – WoS, BAK, PИHЦ, Q3, IF=2,1
26. Klochkov, S.G. Promising molecular targets for creation of antitumor drugs based on Ras proteins signaling cascades / S.G. Klochkov, **M.E. Neganova**, Y.R. Aleksandrova // *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*. – 2020. V. 46(6). – P. 580-592 – Scopus, Q4, IF=1,1
27. **Neganova, M.E.** The Hydroxamic Acids as a Potential Anticancer and Neuroprotective Agents. / **M.E. Neganova**, S.G. Klochkov, Y.R. Aleksandrova, G. Aliev // *Curr Med Chem*. – 2021. V.28(39) – P. 8139-8162 – Scopus, Q1, IF=4,2
28. **Neganova, M.** Therapeutic Influence on Important Targets Associated with Chronic Inflammation and Oxidative Stress in Cancer Treatment / **M. Neganova**, J. Liu, Y. Aleksandrova, S. Klochkov, R. Fan // *Cancers*. – 2021. V. 13(23). – P. 6062 – WoS, Scopus, Q1, IF=5,2
29. **Neganova, M.** Novel Multitarget Hydroxamic Acids with a Natural Origin CAP Group against Alzheimer’s Disease: Synthesis, Docking and Biological Evaluation / **M. Neganova**, Y.Aleksandrova, E. Suslov, E. Mozhaitsev, A. Munkuev, D. Tsypyshev, M. Chicheva, A. Rogachev, O. Sukocheva, K. Volcho, S. Klochkov // *Pharmaceutics*. – 2021. V. 13(11). – P. 1893 – WoS, Scopus, Q1, IF=5,4
30. 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, D. V. Mishchenko// *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*. – 2021. V. 47(3). – P. 757-764 – Scopus, Q4, IF=1,1
31. Pukhov, S.A. New conjugates of daunorubicin with sesquiterpene lactones and their biological activity / S.A. Pukhov, A.V. Semakov, A.A. Globa, L.V. Anikina, S.V. Afanasyeva, E.Y. Yandulova, Y.R. Aleksandrova, **M.E. Neganova**, S.G. Klochkov // *ChemistrySelect*. – 2021. V. 6(32). – P. 8446-8451 – Scopus, Q2, IF=2,3
32. Klochkov, S.G. Unique indolizidine alkaloid securinine is a promising scaffold for the development of neuroprotective and antitumor drugs / S.G. Klochkov, **M.E. Neganova** // *RSC Advances*. – 2021. V. 11(31). – P. 19185-19195 – WoS, Scopus, Q2, IF=3,9
33. **Neganova, M.E.** New spirocyclic hydroxamic acids as effective antiproliferative agents / **M.E. Neganova**, S.G. Klochkov, Y.R. Aleksandrova, V.N. Osipov, D.V. Avdeev, S.A. Pukhov, A.V. Gromyko, G. Aliev // *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*. – 2021. V. 21(5). – P. 597-610 – Scopus, Q3, IF=2,5
34. **Neganova, M.E.** N-Alkylation of Anthracycline Antibiotics by Natural sesquiterpene Lactones as a Way to Obtain Antitumor Agents with Reduced Side Effects / **M. Neganova**, A. Semakov, Y. Aleksandrova, E. Yandulova, S. Pukhov, L. Anikina, S. Klochkov // *Biomedicines*. – 2021. V. 9. – P. 547 – WoS, Scopus, Q1, IF=4,7
35. Klochkov, S.G. Implications of nanotechnology for the treatment of cancer: Recent advances / S.G. Klochkov, **M.E. Neganova**, V.N. Nikolenko, K. Chen, S.G. Somasundaram, C.E. Kirkland, G. Aliev // *Semin Cancer Biol*. – 2021. V. 69. – P. 190-199 – WoS, Scopus, Q1, IF=14,5
36. **Neganova, M.E.** Design of Conjugates Based on Sesquiterpene Lactones with Polyalkoxybenzenes by “Click” Chemistry to Create Potential Anticancer Agents / **M.E. Neganova**, E.V. Smirnova, E.V. Sharova, O.I. Artyushin, Y.R. Aleksandrova, E.Y. Yandulova, N.S. Nikolaeva, V.K. Brel // *Molecules*. – 2022. – V. 27(23). – P. 8411 – WoS, Scopus, Q1, IF=4,6
37. Artyushin, O.I. Modification of Sesquiterpene Lactones—Dehydrocostus Lactone and Alantolactone—by Click Chemistry Method. Cytotoxic Activity of the Obtained Conjugates / O.I. Artyushin, E.V. Sharova, N.S.Nikolaeva, Y.R. Aleksandrova, A.V. Semakov, **M.E. Neganova**, V.K. Brel // *Russian Journal of General Chemistry*. –2022. V. 92(6). – P. 960–968 – BAK, PИHЦ, Q3, IF=0,9

38. Nikolaeva, N.S. The Role of a Pathological Interaction between  $\beta$ -amyloid and Mitochondria in the Occurrence and Development of Alzheimer's Disease / N.S. Nikolaeva, E.Y. Yandulova, Y.R. Aleksandrova, A.S. Starikov, **M.E. Neganova** // *Acta Naturae*. – 2022. V. 14(3). – P. 19-34 –WoS, BAK, PИИЦ, Q3, IF=2,1
39. **Neganova, M.E.** Synthesis and biological testing of 3,5-bis(arylidene)-4-piperidone conjugates with 2,5-dihydro-5H-1,2-oxaphospholenes / **M.E. Neganova**, Y.R. Aleksandrova, N.S. Nikolaeva, V.K. Brel // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. – 2022. V. 74. – P. 128940 –WoS, Scopus, Q2, IF=2,8
40. Sukocheva, O.A. Perspectives of using microRNA-loaded nanocarriers for epigenetic reprogramming of drug resistant colorectal cancers / O.A. Sukocheva, J. Liu, **M.E. Neganova**, N.M. Beeraka, Y.R. Aleksandrova, P. Manogaran, E.M. Grigorevskikh, V.N. Chubarev, R. Fan // *Seminars in Cancer Biology*. – 2022. V. 86(2). – P. 358-375 –WoS, Scopus, Q1, IF=14,5
41. **Neganova, M.E.** Benefits and limitations of nanomedicine treatment of brain cancers and age-dependent neurodegenerative disorders / **M.E. Neganova**, Y.R. Aleksandrova, O.A. Sukocheva, S.G. Klochkov // *Seminars in Cancer Biology*. – 2022. V. 86(2). – P. 805-833 – WoS, Scopus, Q1, IF=14,5
42. **Neganova, M.E.** Histone modifications in epigenetic regulation of cancer: Perspectives and achieved progress / **M.E. Neganova**, S.G. Klochkov, Y.R. Aleksandrova, G. Aliev // *Seminars in Cancer Biology*. – 2022. V. 83. – P. 452-471 –WoS, Scopus, Q1, IF=14,5
43. **Neganova M.E.** Development of Neuroprotective Agents for the Treatment of Alzheimer's Disease Using Conjugates of Serotonin with Sesquiterpene Lactones / **M. Neganova**, J. Liu, Y. Aleksandrova, N. Vasilieva, A. Semakov, E. Yandulova, O. Sukocheva, K. Balakin, S. Klochkov, R. Fan // *Current Medicinal Chemistry*. – 2024. V. 31(5). – P. 529-551 – Scopus, Q1, IF=3,9
44. Aleksandrova, Y. Elaboration of the Effective Multi-Target Therapeutic Platform for the Treatment of Alzheimer's Disease Based on Novel Monoterpene-Derived Hydroxamic Acids / Y. Aleksandrova, A. Munkuev, E. Mozhaitsev, E. Suslov, D. Tsypyshev, K. Chaprov, R. Begunov, K. Volcho, N. Salakhutdinov, **M. Neganova** // *Int. J. Mol. Sci.* – 2023. V. 24(11). – P. 9743 – WoS, Scopus, Q1, IF=5,6
45. Aleksandrova, Y. Monoterpenoid Epoxidol Ameliorates the Pathological Phenotypes of the Rotenone-Induced Parkinson's Disease Model by Alleviating Mitochondrial Dysfunction / Y. Aleksandrova, K. Chaprov, A. Podturkina, O. Ardashov, E. Yandulova, K. Volcho, N. Salakhutdinov, **M. Neganova** // *Int. J. Mol. Sci.* – 2023. V. 24(6). – P. 5842 – WoS, Scopus, Q1, IF=5,6
46. Aleksandrova, Y. Deciphering the Mysterious Relationship between the Cross-Pathogenetic Mechanisms of Neurodegenerative and Oncological Diseases / Y. Aleksandrova, **M. Neganova** // *Int. J. Mol. Sci.* – 2023. V. 24(19). – P. 14766 – WoS, Scopus, Q1, IF=5,6
47. Aleksandrova, Y. Hydroxamic Acids Containing a Bicyclic Pinane Backbone as Epigenetic and Metabolic Regulators: Synergizing Agents to Overcome Cisplatin Resistance / Y. Aleksandrova, A. Munkuev, E. Mozhaitsev, E. Suslov, K. Volcho, N. Salakhutdinov, **M. Neganova** // *Cancers*. – 2023. V. 15(20). – P. 4985 – WoS, Scopus, Q2, IF=5,2

Все научные положения и выводы, сформулированные в работе, обоснованы и подтверждены фактическим материалом, полученным в результате собственных исследований соискателя. Опубликованные материалы отражают основное содержание работы.

Таким образом, требования по полноте опубликования основных научных результатов соблюдены. Препятствий критериям 11-13, которым должны отвечать диссертации на соискание ученой степени доктора биологических наук, для принятия к публичной защите нет.



## **Итоги обсуждения диссертации в организации, где выполнена работа.**

Обсуждение диссертационной работы Негановой Маргариты Евгеньевны на тему «Рациональный подход к поиску лекарственных агентов на основе взаимосвязи биохимических механизмов патогенеза нейродегенеративных и онкологических заболеваний» состоялось на семинаре отдела медицинской и биологической химии Института физиологически активных веществ Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федерального исследовательского центра проблем химической физики и медицинской химии Российской академии наук.

В ходе обсуждения диссертационной работы были заданы следующие вопросы:

- На основании чего были выбраны три основных биохимических каскада - литературных данных или экспериментальных?
- Как первый этап соотносится с этапом определения специфической активности *in vitro*?
- На основе чего были объединены два типа диаметрально противоположных патологий - онкологические заболевания и нейродегенеративные расстройства?
- За счет чего реализуется выраженный эффект в *in vivo* экспериментах, если при анализе образцов головного мозга содержание  $\beta$ -амилоида снижается всего на 50%?
- При использовании гидроксамовых кислот как был доказан вклад соединений именно в гликолиз-ингибирующее действие, а не их способностью изменять pH среды?
- Какой метод был использован при обработке гистологических результатов, полученных для образцов головного мозга?
- Как были разделены между собой соединения на потенциальные нейропротекторные и противоопухолевые вещества по способности оказывать влияние на митохондрии?
- Есть ли специфичность выбранных изоформ гистоновых ацетилаз по отношению конкретно к нейродегенеративным и онкологическим заболеваниям?
- С какой концентрации начинается синергетический эффект ГКпо 3?
- Начиная с какого процента активности в том или ином эксперименте при анализе результатов первичного скрининга вы считаете вещество эффективным?
- Была ли произведена оценка общетоксических свойств соединений-лидеров?
- Были ли использованы не опухолевые линии клеток при оценке токсических свойств соединений, относящихся к группе потенциальных нейропротекторных агентов?
- Какой механизм действия может объяснить антипаркинсоническое действие диола?

На все заданные вопросы и комментарии соискателем Негановой Маргаритой Евгеньевной были даны аргументированные ответы. По итогам обсуждения участниками семинара были отмечены сильные стороны работы, а представленная диссертационная работа получила положительную оценку и рекомендацию к защите.

## Соответствие диссертации научной специальности.

Диссертационная работа Негановой Маргариты Евгеньевны на тему «Рациональный подход к поиску лекарственных агентов на основе взаимосвязи биохимических механизмов патогенеза нейродегенеративных и онкологических заболеваний» удовлетворяет всем требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 1.5.4. - Биохимия и соответствует заявленной специальности, о чем свидетельствует пункт 11 паспорта научной специальности. Оформление работы соответствует требованиям Постановления Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 «О порядке присуждения ученых степеней» и Приказа Минобрнауки России от 10 ноября 2017 г. № 1093 «Об утверждении Положения о совете по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, ученой степени доктора наук».

## Заключение

Диссертация на тему «Рациональный подход к поиску лекарственных агентов на основе взаимосвязи биохимических механизмов патогенеза нейродегенеративных и онкологических заболеваний» Негановой Маргариты Евгеньевны рекомендуется к защите на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 1.5.4. - Биохимия.

Заключение принято на расширенном семинаре отдела медицинской и биологической химии Института физиологически активных веществ Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федерального исследовательского центра проблем химической физики и медицинской химии Российской академии наук.

На расширенном семинаре отдела медицинской и биологической химии присутствовало 32 человека, из них докторов наук 7, кандидатов наук 20. Результаты голосования:

«за» - 32 человека, «против» - 0, «воздержалось» - 0, протокол №14 от 18.12.2023 года.

Председатель семинара отдела медицинской и биологической химии, доктор химических наук, академик РАН

  
 С.О. Бачурин

Секретарь семинара отдела медицинской и биологической химии, кандидат биологических наук

  
 Н.П. Болтнева