

Заключение экспертной комиссии диссертационного совета 24.1.218.01 по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук на базе федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук

от 27.02.2024 года (двадцать седьмого февраля две тысячи двадцать четвертого года)
(протокол № 4)

по принятию к защите диссертационной работы Негановой Маргариты Евгеньевны «Рациональный подход к поиску лекарственных агентов на основе взаимосвязи биохимических механизмов патогенеза нейродегенеративных и онкологических заболеваний» на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 1.5.4. - Биохимия (биологические науки).

Председатель комиссии: доктор биологических наук, профессор Вахитов В.А.
1.5.3. Молекулярная биология (биологические науки)

Члены комиссии:

доктор биологических наук, профессор Яруллина Любовь Георгиевна
1.5.4. - Биохимия (биологические науки)

доктор биологических наук, профессор Максимов Игорь Владимирович
1.5.4. - Биохимия (биологические науки)

Комиссия диссертационного совета 24.1.218.01 рассмотрела документы диссертационной работы о принятии к защите диссертации ведущего научного сотрудника 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 Негановой Маргариты Евгеньевны «Рациональный подход к поиску лекарственных агентов на основе взаимосвязи биохимических механизмов патогенеза нейродегенеративных и онкологических заболеваний» на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 1.5.4. - Биохимия (биологические науки).

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)

Комиссия пришла к следующему заключению:

1. Актуальность темы

Количество пациентов, страдающих нейродегенеративными и онкологическими заболеваниями растёт с каждым годом. Данные патологии занимают особое место в списке социально значимых заболеваний – по распространенности, тяжести последствий, расходам на лечение. Обеспечение населения эффективными средствами терапии данных заболеваний является актуальной задачей науки и системы практического здравоохранения, достижение которой будет способствовать повышению качества и продолжительности жизни пациентов, а также снижению затрат национальных экономик на лечение. Однако, существующие на сегодняшний день терапевтические решения не обеспечивают достаточной эффективности и безопасности, что обуславливает необходимость разработки современных подходов с целью получения противоопухолевых и нейропротекторных средств нового поколения.

В настоящее время при создании новых лекарственных препаратов большинство исследователей придерживается традиционной поисковой стратегии, в основном

нацеленной на изучение биологической активности новых синтезированных веществ в рамках одного терапевтического направления, преимущественно в контексте мишень-ориентированного подхода. Однако, такой подход не всегда даёт необходимый результат, поскольку возможны ситуации, когда в ходе экспериментов соединение оказывается бесперспективным для целевой терапевтической индикации, но при этом может не учитываться потенциал использования этого же соединения по другим терапевтическим направлениям, который обусловлен результатами тех же экспериментов, но рассмотренными с точки зрения альтернативных потенциальных физиологических последствий.

Также необходимо учитывать тот факт, что большинство заболеваний человека являются полиэтиологичными, и для получения эффективного фармацевтического препарата отобранное соединение должно обладать мультитаргетным типом активности, то есть воздействовать одновременно на несколько потенциальных биомишеней и/или биохимических каскадов, вовлечённых в патогенез.

Таким образом, не вызывает сомнений, что рационализация подходов к биологическому скринингу молекулярных объектов является одним из ключевых ресурсов к повышению эффективности исследовательской фазы общего цикла разработки лекарственных препаратов.

Решению этого и других важных вопросов, связанных с созданием новых лекарственных средств для лечения социально значимых заболеваний, посвящена диссертационная работа М.Е. Негановой.

2. Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации

Автору принадлежит ключевая роль в разработке цели и направления исследования, определении общей концепции, постановке задач, выборе плана работы и методологии исследования. Описанные в диссертационной работе экспериментальные результаты, касающиеся всех проведенных биологических испытаний, статистическая обработка, анализ данных и их публикация проведены автором лично, либо при ключевом непосредственном участии.

3. Достоверность результатов проведенных исследований

В работе использовались современные валидированные методы исследования, относящиеся к платформенным технологиям компьютерного скрининга, химического синтеза и биологического тестирования, которые в полной мере соответствовали общей концепции диссертационной работы и мировому уровню в целом. Все экспериментальные данные были получены с использованием высокотехнологичного оборудования ИФАВ РАН и различных центров коллективного пользования, а их достоверность обеспечивалась современными подходами к статистической обработке в программах GraphPad и Excel, сравнительным анализом и сопоставлением с известными литературными данными, а также высоким уровнем независимого экспертного рецензирования опубликованных автором научных работ. Материалы диссертации были представлены на многочисленных отечественных и международных конференциях в виде устных и стендовых докладов.

4. Научная новизна и практическая значимость

В работе впервые был реализован интегральный подход к биотестированию химических соединений, основанный на общности биохимических каскадов патогенеза нейродегенеративных и онкологических заболеваний, для рационализации ранних исследовательских этапов поиска лекарственных препаратов. Также был создан новый информационно-аналитический инструмент, содержащий полученные в рамках настоящего диссертационного исследования химико-биологические данные для широкого ряда соединений – аннотированная база, позволяющая удобно и надежно хранить многоплановую информацию о биологической активности тестируемых веществ, а также

для возможности дальнейшего проведения хемоинформационного анализа с применением алгоритмов хемоинформатики и искусственного интеллекта.

Также новым практически важным результатом работы явилась идентификация при помощи разработанного подхода ряда эффективных нейропротекторных и противоопухолевых агентов среди соединений различных хемотипов: гидроксамовых кислот и производных природных молекулярных скаффолдов. Совокупность полученных теоретических и экспериментальных данных позволяет рассматривать эти соединения в качестве перспективных лекарственных кандидатов для дальнейшей доклинической и клинической разработки.

Таким образом, в данной диссертационной работе автору удалось продемонстрировать интеграцию теоретических знаний и полученного практического результата в единое целое, что в дальнейшем позволит повысить эффективность создания инновационных лекарственных препаратов для лечения онкологических и нейродегенеративных заболеваний.

5. Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем

По материалам диссертационного исследования опубликовано 47 статей в журналах, индексируемых в Web of Science, Scopus, РИНЦ, из них 37 в журналах Q1 и Q2, 10 в журналах РИНЦ, все публикации соответствуют «Перечню рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук», 2 главы в монографиях и получен 1 патент.

Список основных статей в рецензируемых изданиях

1. **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. - 7. - DOI: 10.2174/1871527314666150821111812 – WoS, SCOPUS, Q2, IF= 3 (глава 3 / Приложение А).
2. **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. - DOI: 10.2174/1871527315666161107090525. - WoS, SCOPUS, Q2, IF=3 (глава 3 / Приложение А).
3. 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. - DOI: 10.2174/1871527316666170424114444 - WoS, SCOPUS, Q2, IF=3 (глава 1).
4. 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. - DOI: 10.2174/1568009617666170623104030 - WoS, SCOPUS, Q1, IF=3 (глава 3 / Приложение Б).
5. 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. - DOI: 10.1007/s10600-019-02611-z - WoS, SCOPUS, Q3, IF=1,3 (Приложение А).
6. 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. - DOI: 10.1016/j.semcancer.2017.10.010. - WoS, SCOPUS, Q1, IF=14,5 (глава 1).
7. 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*. - 2020. - V. 18. - №11. - P. 1054-1063. - DOI: 10.2174/1570159X17666191113103850 - WoS, SCOPUS, Q1, IF=5,3 (глава 1).
8. 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. - DOI: 10.3389/fchem.2019.00655. - WoS, SCOPUS, Q1, IF=5,5 (глава 3 / Приложение А).
9. 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. - DOI: 10.1007/s10600-020-03059-2 - WoS, SCOPUS, Q3, IF=0,8 (глава 3 / Приложение А).
10. **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. - DOI: 10.2174/1568009620999200421200338. - SCOPUS, Q2, IF=3 (глава 3 / Приложение А).
11. 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. - DOI: 10.2174/1389202921999200403151720. - WoS, SCOPUS, Q3, IF=2,6 (глава 1).
12. 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. - DOI: 10.1016/j.pharmthera.2019.107464. - WoS, SCOPUS, Q1, IF=13,5 (глава 1).
13. **Neganova, M.E.** The Hydroxamic Acids as a Potential Anticancer and Neuroprotective Agents. / **M.E. Neganova**, S.G. Klochkov, Y.R. Aleksandrova, G. Aliev // *Current Medicinal Chemistry*. - 2021. V.28. - № 39. - P. 8139-8162. - DOI: 10.2174/0929867328666201218123154 – Scopus, Q1, IF=4,1 (глава 1).
14. **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. - DOI: 10.3390/cancers13236062 – WoS, Scopus, Q1, IF=5,2 (глава 1).
15. **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. - DOI: 10.3390/pharmaceutics13111893, WoS, Scopus, Q1, IF=5,4 (глава 3 / Приложение Б).
16. 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. - DOI:10.1002/slct.202102244–Scopus, Q2, IF=2,1 (Приложение А).
17. 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. - DOI: 10.1039/d1ra02558a – WoS, Scopus, Q2, IF=3,9 (глава 1).
18. **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. - DOI: 10.2174/1871520620666200527132420 – Scopus, Q3, IF=2,8 (глава 3 / Приложение Б).
19. **Neganova, M.** 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. - № 5. - P. 547. - DOI: 10.3390/biomedicines9050547, WoS, Scopus, Q1, IF=4,7 (глава 1 / Приложение А).
20. 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 // Seminars in Cancer Biology. - 2021. - V. 69. - P. 190-199. - DOI: 10.1016/j.semcancer.2019.08.028 – WoS, Scopus, Q1, IF=14,5 (глава 1).
21. **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. – DOI: 10.3390/molecules27238411 – WoS, Scopus, Q1, IF=4,6 (глава 3).
22. **Neganova, M.E.** Synthesis and biological testing of 3,5-bis(arylidene)-4-piperidone conjugates with 2,5-dihydro-5H-1,2-oxaphospholones / **M.E. Neganova**, Y.R. Aleksandrova, N.S. Nikolaeva, V.K. Brel // Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. - 2022. - V. 74. - P. 128940. - DOI: 10.1016/j.bmcl.2022.128940 –WoS, Scopus, Q2, IF=2,8 (глава 3).
23. 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. - DOI: 10.1016/j.semcancer.2022.05.012 – WoS, Scopus, Q1, IF=14,5 (глава 1).
24. **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. - Pt 2. - P. 805-833. - DOI: 10.1016/j.semcancer.2022.06.011 –WoS, Scopus, Q1, IF=14,5 (глава 1).
25. **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. - DOI: 10.1016/j.semcancer.2020.07.015 – WoS, Scopus, Q1, IF=14,5 (глава 1).
26. **Neganova M.** 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. - DOI: 10.2174/0929867330666221125105253 – Scopus, Q1, IF=4,1 (Приложение А).
27. 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** // International Journal of Molecular

- Sciences. - 2023. - V. 24. - № 11. - P. 9743. - DOI: 10.3390/ijms24119743 –WoS, Scopus, Q1, IF=5,6 (глава 3 / Приложение Б).
28. 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** // International Journal of Molecular Sciences. - 2023. V. 24. - № 6. - P. 5842. - DOI: 10.3390/ijms24065842 –WoS, Scopus, Q1, IF=5,6 (глава 3 / Приложение А).
29. Aleksandrova, Y. Deciphering the Mysterious Relationship between the Cross-Pathogenetic Mechanisms of Neurodegenerative and Oncological Diseases / Y. Aleksandrova, **M. Neganova** // International Journal of Molecular Sciences. - 2023. - V. 24. - № 19. - P. 14766. - DOI: 10.3390/ijms241914766 –WoS, Scopus, Q1, IF=5,6 (глава 1).
30. 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. - DOI: 10.3390/cancers15204985 –WoS, Scopus, Q2, IF=5,2 (глава 3 / Приложение Б).
31. Aleksandrova, Y. Neuroprotective Effects and Cognitive Enhancement of Allomargaritarine in 5xFAD Alzheimer's Disease Mice Model / Y. Aleksandrova, A. Semakov, D. Tsypyshev, K. Chaprov, S. Klochkov, **M. Neganova** // OBM Neurobiology. – 2024. – Vol. 8. – № 1 (глава 3 / Приложение А).
32. **Неганова, М.Е.** Нейропротекторные свойства алломаргаритарина – нового триптаминового производного природного алкалоида секуринина / **М.Е. Неганова**, Т.П. Серкова, С.Г. Ключков, С.В. Афанасьева, Е.Ф. Шевцова, С.О. Бачурин // Естественные и технические науки. - 2011. - №5. - С.86-90. - РИНЦ, ВАК (глава 3).
33. **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. Ключков, Н.Е. Чепурнова, Е.Ф. Шевцова // Нейрохимия. - 2011. - Т.28. - №3. - С.236-243. - РИНЦ, ВАК, WoS, RSCI, IF(РИНЦ)= 0,286 (глава 3).
34. 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. Ключков // Фундаментальные исследования. - 2014. - Т.9. - №9. - С. 1988-1992. - РИНЦ, ВАК, IF(РИНЦ) = 1,7 (глава 3 / Приложение А).
35. **Неганова, М.Е.** Механизмы антиоксидантного действия производных природных сесквитерпеновых лактонов и алкалоидов / **М.Е. Неганова**, С.В. Афанасьева, С.Г. Ключков, Е.Ф. Шевцова // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. - 2011. - Т. 152. - С. 661-664. - DOI: 10.1007/s10517-012-1615-x - РИНЦ, ВАК, WoS, RSCI, IF= 0,7 (Приложение А).
36. Ключков, С.Г. Синтез и биологическая активность конъюгатов изоалантолактона с триптамими / С.Г. Ключков, С.В. Афанасьева, Ю.Н. Булычев, **М.Е. Неганова**, Е.Ф. Шевцова // Известия Академии наук. Серия химическая. - 2012. - № 2. - С. 407-412. - DOI:10.1007/s11172-012-0058-x – SCOPUS, ВАК, IF= 1.7 (глава 3 / Приложение А).
37. Ключков, С.Г. Синтез и антиоксидантная активность производных секуринина / С.Г. Ключков, **М.Е. Неганова**, С.В. Афанасьева, Е.Ф. Шевцова // Химико-фармацевтический журнал. - 2014. - Т. 48. - № 1. - С. 18-21. - DOI:10.1007/s11094-014-1035-5 - WoS, SCOPUS, ВАК, IF= 0.9 (глава 3 / Приложение А).
38. **Неганова, М.Е.** Биологическая активность спироциклических гидроксамовых кислот. / **М.Е. Неганова**, Д.В. Мищенко, Т.П. Серкова, И.В. Выстороп, Е.Ф. Шевцова / Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. - 2016. - Т. 162. - № 8. - С. 192-194. - DOI:10.1007/s10517-016-3582-0 – WoS, SCOPUS, ВАК, Q3, IF= 0.7 (глава 3 / Приложение Б).

39. Клочков, С.Г. Биологическая активность алантолактонов в экспериментах на клетках / С.Г. Клочков, С.А. Пухов, **М.Е. Неганова**, Е.С. Дубровская, Л.В. Аникина, С.В. Афанасьева, А.В. Семаков // *Biomedical Chemistry: Research and Methods*. - 2018. - Т. 1. - № 3. - С. e00047. - DOI:10.18097/BMCRM00047 – РИНЦ, ВАК, CrossRef, IF=0,4 (Приложение А).
40. Дубровская, Е.С. Защита клеток нейробластомы SK-N-MC природными сесквитерпеновыми лактонами от повреждений, вызванных глутаматом и пероксидом / Е.С. Дубровская, А.В. Семаков, С.В. Афанасьева, **М.Е. Неганова**, В.И. Козловский, С.Г. Клочков // *Biomedical Chemistry: Research and Methods*. - 2018. - Т. 1. - № 3. - С. e00051. - DOI:10.18097/BMCRM00051 - РИНЦ, ВАК, CrossRef, IF=0,4 (Приложение А).
41. Шевцова, Е.Ф. Митохондрии как важная мишень при поиске новых препаратов для лечения болезни Альцгеймера и старческих деменций / Е.Ф. Шевцова, Д.В. Виноградова, **М.Е. Неганова**, П.Н. Шевцов, Б.В. Леднев, С.О. Бачурин // *Biomedical Chemistry: Research and Methods*. - 2018. - Т. 1. - № 3. - С. e00058. - doi:10.18097/BMCRM00058 - РИНЦ, ВАК, CrossRef, IF=0,4 (глава 1).
42. **Неганова, М.Е.** Механизмы цитотоксического действия ряда циклических гидроксамовых кислот / **М.Е. Неганова**, Ю.Р. Александрова, С.А. Пухов, С.Г. Клочков, В.Н. Осипов // *Биомедицинская химия*. - 2020. - Т. 66. - № 4. - С. 332-338. - DOI: 10.18097/PBMC20206604332 – ВАК, РИНЦ, Q4, IF=1,3 (глава 3 / Приложение Б).
43. Клочков, С.Г. Перспективные молекулярные мишени сигнальных каскадов гас-белков для создания противоопухолевых препаратов / С.Г. Клочков, **М.Е. Неганова**, Ю.Р. Александрова // *Биоорганическая химия*. - 2020. - Т. 46. - № 6. - С. 580-592. - DOI: 10.1134/S1068162020050118 – Scopus, Q4, IF=1,1 (глава 1).
44. **Неганова, М.Е.** Перспективные молекулярные мишени для фармакологической коррекции нейродегенеративных патологий / **М.Е. Неганова**, Ю.Р. Александрова, В.О. Небогатиков, С.Г. Клочков, А.А. Устюгов // *Acta Naturae*. - 2020. - Т. 12. - № 3 (46). - С. 60-80. - DOI: 10.32607/actanaturae.10925 – WoS, ВАК, РИНЦ, Q3, IF=2,1 (глава 1).
45. Выстороп, И.В. Региоселективный синтез, структура и хемосенсибилизирующая противоопухолевая активность циклической гидроксамовой кислоты на основе DL-валина / И.В. Выстороп, Г.В. Шилов, А.В. Черняк, Е.Н. Климанова, Т.Е. Сашенкова, С.Г. Клочков, **М.Е. Неганова**, Ю.Р. Александрова, У.Ю. Аллаярова, Д.В. Мищенко // *Биоорганическая химия*. - 2021. - Т. 47. - № 3. - С. 391-399. - DOI: 10.1134/S1068162021030171 – Scopus, Q4, IF=1,1 (глава 3 / Приложение Б).
46. Артюшин О.И. Модификация сесквитерпеновых лактонов - алантолактона и дегидрокостуслактона - методом клик-химии и оценка цитотоксических свойств полученных конъюгатов / О.И. Артюшин, Е.В. Шарова, Н.С. Николаева, Ю.Р. Александрова, А.В. Семаков, **М.Е. Неганова**, В.К. Брель // *Журнал общей химии*. - 2022. - Т. 92. - № 6. - С. 875-884. - DOI: 10.1134/S107036322206007X – ВАК, РИНЦ, Q4, IF=0,9 (глава 3 / Приложение А).
47. Николаева, Н.С. Патологическое взаимодействие β -амилоида и митохондрий: роль в возникновении и развитии болезни Альцгеймера / Н.С. Николаева, Е.Ю. Яндулова, Ю.Р. Александрова, А.С. Стариков, **М.Е. Неганова** // *Acta Naturae*. - 2022. - Т. 14. - № 3. - С. 19-34. - DOI: 10.32607/actanaturae.11723 – WoS, ВАК, РИНЦ, Q3, IF=2 (глава 1).
- Публикации в других изданиях (главы в монографиях)**
48. **Неганова, М.Е.** Гибридные молекулы на основе природного алкалоида секуринина в качестве потенциальных нейропротекторов / **М.Е. Неганова**, Е.Ф. Шевцова, С.Г. Клочков // В кн. ИФАВ РАН: основные направления работ, под ред. член-корр. Российской академии наук С.О. Бачурина. М.: Изд. «Типография 24». - 2018. - С. 29-35. - DOI: 10.18097/IPAC-RAS-2018 (Приложение А).
49. Клочков, С.Г. Природные сесквитерпеновые лактоны как основа для создания мультитаргетных гибридных молекул с противоопухолевыми свойствами / С.Г. Клочков, **М.Е. Неганова**, С.А. Пухов, Л.В. Аникина, А.В. Семаков, С.В. Афанасьева // В кн. ИФАВ

РАН: основные направления работ, под ред. член-корр. Российской академии наук С.О. Бачурина. М.: Издательство «Типография 24». - 2018. - С. 51-82. - DOI: 10.18097/IRAS-RAS-2018 (Приложение А).

Патенты

50. 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».

6. Специальность, которой соответствует диссертация

Диссертационная работа «Рациональный подход к поиску лекарственных агентов на основе взаимосвязи биохимических механизмов патогенеза нейродегенеративных и онкологических заболеваний» полностью соответствует паспорту научной специальности 1.5.4. – «Биохимия» и представляет собой целостное научное исследование, основополагающим звеном которого являлось построение системы биотестирования соединений различной химической структуры, предназначенной для оценки их влияния на биохимические каскады, потенциально вовлечённые в патогенез как онкологических, так и нейродегенеративных заболеваний, с целью рационализации ранних исследовательских этапов поиска лекарственных препаратов. 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».

7. Ценность научных работ соискателя.

Диссертант провёл теоретическую и практическую разработку, а также экспериментальную апробацию рационального подхода к биологическому тестированию химических соединений, позволяющего в результате ограниченного и унифицированного набора биохимических экспериментов оценить перспективы использования веществ в качестве средств для терапии противоопухолевых или нейродегенеративных заболеваний, а также потенциально и других социально-значимых патологий. С использованием данного подхода, а также набора современных высокотехнологичных биологических, химических и компьютерных исследовательских технологий, удалось выявить и систематически охарактеризовать ряд соединений-лидеров, перспективных для дальнейшей разработки в качестве инновационных лекарственных кандидатов.

8. Научная зрелость соискателя

Неганова М.Е. за время работы над диссертационным исследованием проанализировала колоссальный объем теоретического материала и сформулировала и всесторонне описала гипотезу о тесной взаимосвязи биохимических каскадов патогенеза нейродегенеративных и онкологических заболеваний, что послужило началом при построении усовершенствованной системы биологического тестирования химических соединений с целью поиска потенциальных лекарственных препаратов в нескольких фармакологических направлениях. Также был выполнен большой объём экспериментальной работы и в итоге из широкого ряда новых синтезированных веществ различной химической структуры удалось выявить эффективные соединения с потенциалом использования их в качестве лекарственных средств нейропротекторной или противоопухолевой направленности.

При непосредственном участии Негановой М.Е. были выполнены все этапы экспериментальных исследований, а также статистическая обработка, анализ и оформление полученных результатов в виде рукописей, опубликованных в высокорейтинговых научных изданиях. Под руководством Негановой М.Е. была защищена одна кандидатская диссертация и еще одна - представлена к защите. Маргарита Евгеньевна является высококвалифицированным и грамотным специалистом в области

биохимии и медицинской химии. В настоящий момент Неганова М.Е. является заведующей лабораторией биохимии патологических процессов ИФАВ РАН и проявляет себя как целеустремленный и перспективный ученый, коммуникабельный и ответственный человек.

9. Проверка диссертации на заимствованного материала без ссылки на авторов.

В тексте диссертации соискатель ссылается на авторов и источники заимствования материалов и отдельных результатов, также отмечает полученные лично и (или) в соавторстве результаты, что соответствует п. 14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842. Итоговая оценка оригинальности по системе проверки использования заимствованного материала без ссылки на автора составила 95,29% (заключение экспертной комиссии и автоматический отчет прилагаются).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ:

Экспертная комиссия единогласно решила, что диссертационная работа Негановой Маргариты Евгеньевны «Рациональный подход к поиску лекарственных агентов на основе взаимосвязи биохимических механизмов патогенеза нейродегенеративных и онкологических заболеваний» на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 1.5.4. - Биохимия (биологические науки) представляет собой научно-квалификационную работу, которая полностью соответствует критериям п.9-11,13,14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842, в диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации, отмечено отсутствие в диссертации заимствованного материала без ссылок на авторов или источники заимствования. Диссертационная работа Негановой Маргариты Евгеньевны «Рациональный подход к поиску лекарственных агентов на основе взаимосвязи биохимических механизмов патогенеза нейродегенеративных и онкологических заболеваний» может быть рекомендована к официальной защите на Диссертационном совете 24.1.218.01, по специальности 1.5.4. - Биохимия (биологические науки).

Экспертная комиссия диссертационного совета 24.1.218.01 единогласно решила:

Рекомендовать представляемую диссертацию Негановой Маргариты Евгеньевны к официальной защите на Диссертационном совете 24.1.218.01 при Уфимском федеральном исследовательском центре Российской академии наук по специальности 1.5.4. - Биохимия (биологические науки).

Утвердить официальных оппонентов, обратив внимание на их научные публикации:

Зорова Дмитрия Борисовича, доктора биологических наук, профессора, заведующего отделом функциональной биохимии биополимеров, Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова», Научно-исследовательский институт физико-химической биологии имени А.Н. Белозерского МГУ имени М.В. Ломоносова, (119992, Москва, Ленинские горы, дом 1, стр 40), тел.: +7 (495) 939-53-59, e-mail: zorov@belozersky.msu.ru, сайт: <https://msu.ru/>, ректор: академик РАН, д.ф.-м.н., профессор Садовничий Виктор Антонович

Торопову Яну Геннадьевну, доктора биологических наук, заместитель директора по научной работе Института экспериментальной медицины Федерального государственного бюджетного учреждения «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, заведующая научно-исследовательской лабораторией биопротезирования и кардиопротекции, профессор кафедры патологической физиологии лечебного факультета Института медицинского образования Федерального государственного бюджетного учреждения

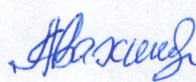
«НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России; (194156, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2И); +7 (812) 702-51-68; e-mail: yana.toropova@mail.ru <http://www.almazovcentre.ru/>, директор: академик РАН, профессор, д.м.н. Евгений Владимирович Шляхто

Егорову Ксению Сергеевну, доктора химических наук, ведущего научного сотрудника лаборатории металлокомплексных и наноразмерных катализаторов Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского Российской академии наук (119991, г. Москва, Ленинский проспект, 47), тел.: +7 499 137-29-44, e-mail: egorova-ks@ioc.ac.ru, сайт: <https://zioc.ru>, директор: академик РАН, доктор химических наук Егоров Михаил Петрович.

Утвердить ведущую организацию, обратив внимание на то, что одно из основных направлений научно-исследовательской деятельности структурного подразделения, где будет проходить обсуждение, соответствует тематике диссертации соискателя: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» (НИУ «БелГУ») (Россия, 308015, г. Белгород, ул. Победы, 85), тел.: (4722) 30-12-11, e-mail: Info@bsu.edu.ru сайт: <https://bsuedu.ru/bsu>, исполняющая обязанности ректора: доктор экономических наук, доцент Карловская Евгения Анатольевна

Председатель экспертной комиссии Диссертационного совета 24.1.218.01 при Уфимском федеральном исследовательском центре Российской академии наук:

Председатель комиссии: доктор биологических наук, профессор Вахитов В.А.
1.5.3. Молекулярная биология (биологические науки)

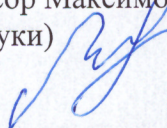


Члены комиссии:

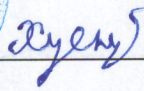
доктор биологических наук, профессор Яруллина Любовь Георгиевна
1.5.4. - Биохимия (биологические науки)



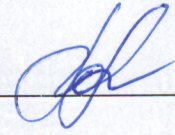
доктор биологических наук, профессор Максимов Игорь Владимирович
1.5.4. - Биохимия (биологические науки)



Председатель диссертационного совета 24.1.218.01
д.б.н., проф. член корр. РАО Хуснутдинова Э. К.

Ученый секретарь диссертационного совета 24.1.218.01
д.б.н., доцент Корытина Г. Ф.



Дата: 27.02.2024 года (двадцать седьмое февраля две тысячи двадцать четвертого года)