

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 22.04.2026 (двадцать второго апреля две тысячи двадцать шестого года)
(протокол № 7)

по принятию к защите диссертационной работы Любиной Анны Павловны на тему «Биохимические аспекты механизмов цитотоксического и антимикробного действия новых производных фосфониевых солей». представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по научной специальности 1.5.4. Биохимия (биологические науки).

Председатель комиссии: д.б.н., профессор Вахитов Венер Абсатарович

Члены комиссии:

д.б.н., профессор Яруллина Любовь Георгиевна

д.б.н. Кулуев Булат Разяпович

Комиссия диссертационного совета 24.1.218.01 рассмотрела документы диссертационной работы о принятии к защите диссертации младшего научного сотрудника лаборатории микробиологии Института органической и физической химии им. А.Е. Арбузова – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Федеральный исследовательский центр «Казанский научный центр Российской академии наук» Любиной Анны Павловны на тему «Биохимические аспекты механизмов цитотоксического и антимикробного действия новых производных фосфониевых солей». представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по научной специальности 1.5.4. Биохимия (биологические науки).

Научный руководитель: Волошина Александра Дмитриевна, к.б.н., старший научный сотрудник, заведующий лаборатории микробиологии Института органической и физической химии им. А.Е. Арбузова – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Федеральный исследовательский центр «Казанский научный центр Российской академии наук».

Комиссия пришла к следующему заключению:

1. Актуальность темы

Отсутствие универсальных терапевтических агентов для лечения онкологических заболеваний, на фоне повсеместного роста заболеваемости, усугубляется проблемой резистентности опухолевых клеток к существующей химиотерапии. Параллельно, глобальное распространение антибиотикорезистентности у патогенных микроорганизмов, в частности, метициллин-резистентных штаммов *Staphylococcus aureus*, существенно ограничивает возможности лечения инфекционных осложнений, возникающих у иммунокомпрометированных пациентов, в том числе при онкопатологии. В связи с этим, разработка новых соединений, обладающих комбинированной активностью – направленной как против опухолевых клеток, так и против патогенной микробиоты – представляется чрезвычайно актуальной и перспективной задачей.

Решение указанной задачи невозможно без углубленного исследования фундаментальных основ взаимодействия потенциальных агентов с биологическими мишенями. Фрагментарность знаний о молекулярных механизмах действия многих известных соединений является ключевым препятствием для целенаправленного дизайна эффективных лекарственных средств. В этой связи, приоритетным направлением является не только скрининг биологической активности новых классов соединений, но и всестороннее изучение их биохимических механизмов действия, включая идентификацию молекулярных мишеней, анализ влияния на ключевые клеточные процессы (клеточный цикл, апоптоз, окислительный гомеостаз) и исследование взаимодействия с клеточными мембранами. Такой системный подход позволяет установить взаимосвязь «структура–активность» на фундаментальном уровне и является основой для рационального конструирования новых препаратов.

С этой точки зрения, производные фосфониевых солей представляют собой высокоинформативный объект для биохимических исследований. Присущая этим соединениям структурная особенность – наличие липофильного катиона – предопределяет их высокое сродство к биологическим мембранам и способность к эффективному транспорту в клетки и субклеточные компартменты, в первую очередь, в митохондрии. Данные литературы подтверждают, что фосфониевые соли могут выступать в качестве митохондриально-направленных агентов, индуцирующих апоптоз в опухолевых клетках, а также проявлять выраженную антимикробную активность. Однако, комплексные сравнительные исследования, направленные на выявление общих и специфических

биохимических механизмов цитотоксического и антимикробного действия в рамках одного гомологического ряда соединений, в настоящее время остаются малочисленными.

В лаборатории фосфорсодержащих аналогов природных соединений ИОФХ им. А.Е. Арбузова – обособленного структурного подразделения ФИЦ КазНЦ РАН был разработан метод получения фосфониевых солей, позволяющий легко варьировать различные по характеру заместители у атома фосфора и их длину. В результате был получен новый класс фосфониевых солей, содержащих фенольный фрагмент. В данном классе соединений биологически активный фрагмент (производное фенола) ковалентно встроен в структуру катиона. Предполагается, что такие гибридные молекулы, сочетающие в себе мембранотропные свойства и собственную фармакофорную активность, могут обладать цитотоксическими и антимикробными свойствами, специфическим механизмом действия и не вызывать устойчивости у тест-штаммов микроорганизмов.

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

Автор принимал участие в постановке целей и задач исследования, лично проводил эксперименты по оценке цитотоксичности, определению антимикробной активности (в том числе по времени гибели), по изучению развития резистентности, влияния на биопленки и мембранотропного действия исследуемых соединений. Совместно с сотрудниками лаборатории фосфорсодержащих аналогов природных соединений ИОФХ им. А.Е. Арбузова – Обособленного структурного подразделения ФИЦ КазНЦ РАН – к.х.н. Татариновым Д.А., к.х.н. Тереховой Н.В., к.х.н. Кузнецовым Д.М. был проведен анализ зависимости «структура-активности» исследуемых фосфониевых солей. Лично автором были также проведены: скрининг для определения гемолитической активности и цитотоксичности соединений, исследования клеточного цикла, пролиферации в режиме реального времени, индукции апоптоза, снижения митохондриального мембранного потенциала, генерации АФК, а также мультиплексный анализ 7 маркеров раннего апоптоза и 7 маркеров повреждения ДНК и генотоксичности. Первичная пробоподготовка образцов для ПЭМ, лазерной конфокальной микроскопии и протеомных исследований также была проведена диссертантом лично. Автор лично проводил анализ литературных данных, интерпретировал результаты.

3. Достоверность результатов проведенных исследований

Степень достоверности обосновывается большим количеством исследований,

результатов, полученных с использованием современного высокоточного оборудования и проанализированных с помощью соответствующего программного обеспечения. Полученные результаты подвергнуты соответствующим современным методам статистической обработки. Перечисленные выше исследования были опубликованы в рецензируемых отечественных и международных изданиях, рекомендованных ВАК, таких как *Bioorganic Chemistry*, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, *Biomedical Chemistry: Research and Methods*, *Прикладная биохимия и микробиология*, *Вестник биотехнологии и физико-химической биологии им. Ю.А. Овчинникова*. Результаты опубликованы также в материалах всероссийских и международных научных конференций.

4. Научная новизна и практическая значимость

В данной работе впервые установлены фундаментальные биохимические закономерности, определяющие механизм биологического действия нового класса фенолсодержащих производных фосфониевых солей. Впервые предложен механизм противоопухолевого действия данного ряда производных на биохимическом уровне. Доказано, что цитотоксичность исследуемых соединений в отношении опухолевых клеток человека реализуется за счет индукции внутреннего пути апоптоза, инициируемого через нарушение функций митохондрий и последующую активацию каспазного каскада. Впервые охарактеризован механизм антимикробного действия тестируемых фосфониевых солей, заключающийся в первичном мембранотропном эффекте. Установлено, что соединения-лидеры вызывают деполяризацию и последующую пермеабиллизацию цитоплазматической мембраны грамположительных бактерий, что объясняет их высокую эффективность против резистентных штаммов и биопленок *Staphylococcus aureus* и отсутствие появления резистентности. Впервые выявлена универсальная мембранотропность действия данного ряда фосфониевых солей и установлены принципиальные различия в последующих биохимических событиях, определяющих селективный клеточный ответ: регулируемый апоптоз в эукариотах и неконтролируемый коллапс мембранного потенциала у прокариот.

Практическая значимость исследования состоит в идентификации перспективных соединений-лидеров, которые могут служить структурной основой для разработки новых препаратов с направленным действием на митохондриальный аппарат опухолевых клеток. Доказанная эффективность соединений в отношении резистентных штаммов и биопленок *Staphylococcus aureus* при отсутствии развития перекрестной устойчивости открывает перспективы для создания новых антибиотиков, преодолевающих существующие механизмы резистентности.

5. Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем

По материалам диссертации опубликовано 5 статей в рецензируемых российских и зарубежных журналах, в том числе индексируемых в международных базах данных Web of Science и Scopus, 12 тезисов в сборниках материалов конференций, 1 из которых в зарубежных изданиях и 9 – индексируемых в базе РИНЦ.

Научные статьи:

1. N. V. Terekhova, A. P. Lyubina, A. D. Voloshina, A. S. Sapunova, K. R. Khayarov, D. R. Islamov, K. S. Usachev, V. G. Evtugyn, D. A. Tatarinov, V. F. Mironov Synthesis, biological evaluation and structure-activity relationship of 2-(2-hydroxyaryl) alkenylphosphonium salts with potency as anti-MRSA agents // *Bioorganic Chemistry*. – 2022. – Т. 127. – Номер статьи e106030 (17 с.). - <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2022.106030>

2. N. V. Terekhova, D. A. Tatarinov, Z. M. Shaihtudinova, T. N. Pashirova, **A. P. Lyubina**, A. D. Voloshina, A. S. Sapunova, L. Ya. Zakharova, V. F. Mironov Design and Synthesis of Amphiphilic 2-Hydroxybenzylphosphonium Salts with Antimicrobial and Antitumor Dual Action // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. – 2020. – Т. 30 (13). – Номер статьи e127234 (7 с.). - <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2020.127234>

3. **A. P. Lyubina**, A. D. Voloshina, S. K. Amerkhanova, A. S. Sapunova, D. A. Tatarinov, V. F. Mironov Membranotropic Property and Antibiofilm Efficacy of Novel Phosphonium Derivatives Bearing Phenolic Moiety // *Applied Biochemistry and Microbiology*. – 2025. – Т. 61. №. 4. – С. 667-674. <https://doi.org/10.1134/S0003683824607017>

1. **А. П. Любина**, А. Д. Волошина, С. К. Амерханова, А. С. Сапунова, Д.А. Татаринов, В. Ф. Миронов ДНК-повреждающее действие и индукция апоптоза в клетках карциномы шейки матки под воздействием новых производных фосфониевых солей // *Biomedical Chemistry: Research and Methods*. – 2025. – Т. 8. №. 1. – Номер статьи E. 00254 (9 с.). - <https://doi.org/10.18097/BMCRM00254>

4. **А. П. Любина**, А. Д. Волошина, С. К. Амерханова, А. С. Сапунова, Д.А. Татаринов, В. Ф. Миронов Противоопухолевые свойства и механизм действия алкил-2-гидроксibenзилдифенилфосфониевых солей // *Вестник биотехнологии и физико-химической биологии им. Ю.А. Овчинникова*. – 2024. – Т. 20. №. 4. – С. 68-75.

6. Специальность, которой соответствует диссертация

Диссертационное исследование Любиной Анны Павловны соответствует паспорту научной специальности: 1.5.4 – Биохимия (биологические науки) охватывающей направления 2 – Биохимия белков. Протеомика. Белковая инженерия. Структурная биология, 8 – Структура и метаболические функции биомембран и 15 – Программируемая клеточная гибель. Апоптоз, некроз, аутофагия.

7. Ценность научных работ соискателя.

Диссертационная работа представляет собой фундаментальный научный труд, в котором выявлены важные биохимические закономерности противоопухолевого и антимикробного действия новых производных фосфониевых солей. Работа имеет большой научный и прикладной интерес в плане создания терапевтических средств комбинированного действия.

8. Научная зрелость соискателя

Любина А.П. выполнила большой объем экспериментальной и теоретической работы по изучению биохимических закономерностей противоопухолевого и антимикробного действия новых производных фосфониевых солей. При непосредственном участии Любиной А.П. были выполнены все этапы исследований, а также обработка, анализ, и оформление полученных результатов в виде рукописей, опубликованных в высокорейтинговых научных изданиях. Любина А.П. показала себя как высококвалифицированный, грамотный и ответственный исследователь, имеющий высокий уровень профессиональной подготовки и обладающий всеми необходимыми знаниями и навыками, присущими специалистам в области биохимии.

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 91.05% (заключение экспертной комиссии и автоматический отчет прилагаются).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ:

Экспертная комиссия единогласно решила, что диссертационная работа Любиной Анны Павловны на тему «Биохимические аспекты механизмов цитотоксического и антимикробного действия новых производных фосфониевых солей», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по научной 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 Любиной Анны Павловны «Биохимические аспекты механизмов цитотоксического и антимикробного действия новых производных фосфониевых солей» может быть рекомендована к официальной защите на Диссертационном совете 24.1.218.01, по специальностям 1.5.4. Биохимия (биологические науки).

Экспертная комиссия диссертационного совета 24.1.218.01 единогласно решила:

Рекомендовать представляемую диссертацию Любиной Анны Павловны к официальной защите на Диссертационном совете 24.1.218.01 при Уфимском федеральном исследовательском центре Российской академии наук по специальностям 1.5.4. Биохимия (биологические науки).

Утвердить официальных оппонентов, обратив внимание на их научные публикации:

Шаройко Владимира Владимировича – доктора биологических наук, профессора, ведущего научного сотрудника лаборатории биомедицинского материаловедения Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (197022, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8), e-mail: sharoyko@gmail.com

Егорову Ксению Сергеевну – доктора химических наук, ведущего научного сотрудника лаборатории металлокомплексных и наноразмерных катализаторов № 30 Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского Российской академии наук (119991, г. Москва, Ленинский проспект, дом 47), e-mail: egorova-ks@ioc.ac.ru

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 бюджетное научное учреждение "Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков имени Г.Ф. Гаузе", 119021, Москва, ул. Большая Пироговская, дом 11, строение 1, тел.: +7(499)246-9980, e-mail: instna@sovintel.ru сайт: <https://www.gause-inst.ru>, директор: д.х.н. Щекотихин Андрей Егорович

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

д.б.н., профессор Вахитов Венер Абсатарович (по специальности 1.5.3. Молекулярная биология)

Вахитов

Члены комиссии:

д.б.н., профессор Яруллина Любовь Георгиевна (по специальности 1.5.4. Биохимия)

Яруллина

д.б.н. Кулуев Булат Разяпович (по специальности 1.5.3. Молекулярная биология)

Кулуев

Председатель диссертационного совета 24.1.218.01

д.б.н., проф. член корр. РАО Хуснутдинова Э. К.

Хуснутдинова

Ученый секретарь диссертационного совета 24.1.218.01

д.б.н., доцент Корицина Г. Ф.

Корицина

22.04.2026.