

ОТЗЫВ официального оппонента на диссертацию на соискание ученой степени кандидата химических наук Ипатовой Дарьи Андреевны на тему: «Избирательная цитотоксичность и особенности действия в опухолевых клетках производных пиразолкарбоксамидов, хроман-4-она, 1,4-нафтохинона, пирроло [1,2-а]хиноксалина и фотоактивируемых соединений Pt»

по специальности 1.4.9. Биоорганическая химия

Актуальность темы диссертационного исследования Ипатовой Д.А. достаточно очевидна, онкология занимает второе место по заболеваемости во всем мире, после сердечно-сосудистых заболеваний.

На протяжении многих лет сложности с лечением онкологических заболеваний связывали с генетической гетерогенностью опухолей, возникающей в процессе её прогрессии. Однако, в последнее время, благодаря развитию методов секвенирования нуклеиновых кислот индивидуальных клеток было обнаружено, что устойчивость отдельных раковых клеток к лечению обусловлена не только в геноме, но и благодаря изменениям в транскрипции. Как происходят эти изменения неизвестно, а отсюда возникает неопределенность с методами лечения таких заболеваний.

Целью представленной работы является выявление новых, обладающих высокой избирательной цитотоксичностью малых органических молекул в качестве потенциальных противоопухолевых агентов.

В рамках представленного Ипатовой Д.А. исследования были изучены противоопухолевые свойства нескольких групп низкомолекулярных органических соединений, начиная от первичного скрининга на клеточных моделях до анализа *in vivo*.

Методологический поиск новых лекарственных средств во многом опирается на фенотипические тесты, не требующие предварительного знания молекулярной мишени. Такая стратегия, справедливо отмечает автор, особенно полезна для открытия новых лекарственных средств и выявления новых биологических мишеней. При этом, использование фенотипических тестов избегается чрезмерное упрощение предполагаемых молекулярных мишеней, а внимание сосредотачивается на функциональных эффектах исследуемого соединения. В предлагаемой работе такой подход, как фенотипический скрининг и рациональный структурный дизайн с включением «привилегированных» фрагментов позволяет оптимизировать свойства синтезируемых молекул и оптимизировать сам процесс разработки лекарственных средств.

Основные задачи диссертационной работы Ипатовой Д.А. включают в себя изучение молекулярного механизма действия синтезированных более 600 низкомолекулярных органических веществ на клеточные линии различного происхождения. Для четырёх структурных классов соединений: пирозолкарбоксамидазы, хроман-4-ола, 1,4-нафтохинона, пиррола [1,2 α] хиноксалина проанализированы зависимости структура-активность.

В свою очередь, благодаря получению оптимальных данных, стала возможной направленная модификация этих молекул с целью увеличения их цитотоксичности и избирательности- селективности действия, т.е. в конечном счете проявили максимальную противоопухолевое действие в опытах *in vivo*.

Все четыре соединения, синтезированные на основе биоинформационного анализа молекул-лидеров уже известных соединений, показали высокую способность «убивать» опухолевые клетки в концентрациях либо сопоставимых с уже существующими препаратами, либо существенно более низких, чем используются при применении стандартных методов лечения при химиотерапии. Другими словами, диссертация Ипатовой Д.А. является прекрасным примером работы, выполненной в соответствии с общей концепционной трансляционной медицины: от поиска молекулярных механизмов патологических процессов и определения важнейших мишеней до создания и тестирования новых веществ. Позволяющих замедлить рост раковых клеток *in vivo*, т.е. к основам таргетной медицины.

Работа построена по классическому стилю, изложена на 152 страницах и состоит из следующих разделов: «Введение», «Обзор литературы», «Материалы и методы», «Результаты и методы», «Заключение», «Список литературы».

Работа содержит 17 таблиц и 30 рисунков. Библиография включает 189 источников литературы.

Литературный обзор включает в себя достаточно внушительный анализ современных низкомолекулярных препаратов. Значительная часть которых, была опубликована за последние 5-10 лет. Он отлично проиллюстрирован и позволяет получить хорошее представление о состоянии данной области науки в настоящее время.

Раздел «Материалы и методы» содержит детальное описание всех методик, используемых автором, в том числе и тех, что были впервые разработаны и опробованы в ходе данного исследования. В соответствии с современными

стандартами научных публикаций раздел украшают подробные и крайне ценные таблицы с полученными результатами продуктов синтеза веществ, выбранных на основе предварительного компьютерного дизайна.

По своему объёму, полученных результатов, диссертация выглядит очень впечатляюще. Она вобрала в себя, пожалуй, весь современный арсенал, используемый в биохимической практике: от математических расчетов предполагаемых химических структур-рациональный дизайн, докинг и т.д., физические методы анализа-флуоресценция, генно-инженерные подходы, клеточную биологию и т.д. Весь этот арсенал знаний был детально представлен в этой работе, что характеризует соискателя высококвалифицированным, состоявшимся специалистом, способным самостоятельно ставить и осуществлять сложные биохимические задачи. Только одно создание фотоактивируемых пролекарств на основе Pt(IV) представляет собой инновационный подход, основанный на конъюгации соединения Pt(II) с фотосенсибилизатором, способным возбуждаться под воздействием видимого ближнего инфракрасного излучения и высвободить цитостатический агент.

В заключении отзыва следует отметить, диссертация Ипатовой Д.А. производит благоприятное впечатление. Однако при рассмотрении диссертационной работы возникли следующие вопросы и замечания:

1. Избыточно описаны промежуточные соединения, которые не подошли, можно было оставить исходные и конечные.
2. Планируются ли эксперименты *in vivo* для производных хроман-4-она?
3. Для графиков цитотоксичности в разделе о фотоактивируемых соединениях платины не указана клеточная линия
4. В работе присутствуют опечатки и стилистически неудачные формулировки

Вместе с тем, указанные замечания не умаляют значимости диссертационного исследования. Общее впечатление от работы, и содержание автореферата позволяет сделать вывод о том, что диссертационное исследование Ипатовой Дарьи Андреевны на тему: «Избирательная цитотоксичность и особенности действия в опухолевых клетках производных пиразолкарбоксамидов, хроман-4-она, 1,4-нафтохинона, пирроло [1,2- α]хиноксалина и фотоактивируемых соединений Pt» по специальности 1.4.9. Биорганическая химия является самостоятельным, логическим, обоснованным и завершённым исследованием в области химических наук. Данное исследование отличается научной новизной и существенным исследовательским вкладом в области теории и практики принятия медицинской биохимии. Диссертация отвечает

требованиям, установленным Московским государственным университетом имени М.В.Ломоносова к работам подобного рода. Содержание диссертации соответствует специальности 1.4.9. Биоорганическая химия (по химическим наукам), а также критериям, определенным пп. 2.1-2.5 Положения о присуждении ученых степеней в Московском государственном университете имени М.В.Ломоносова. Диссертационное исследование оформлено согласно требованиям Положения о совете по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук Московского государственного университета имени М.В.Ломоносова.

Таким образом, соискатель Ипатова Дарья Андреевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.9. Биоорганическая химия.

Официальный оппонент:

доктор химических наук,

главный научный сотрудник лаборатории мембранных и биоэнергетических систем
ФГБУ ГНЦ «Институт биоорганической химии им. академиков М. М. Шемякина и
Ю. А. Овчинникова РАН»

Шахпаронов Михаил Иванович

подпись

Дата подписания 16.06.2026

Специальность, по которой официальным оппонентом
защищена диссертация: 02.00.10 — Биоорганическая химия

Адрес места работы:

117997, (Москва) г. Москва, ул. Миклухо-Маклая д. 16/10,
ФГБУ ГНЦ Институт биоорганической химии им. академиков М. М. Шемякина и Ю.
А. Овчинникова РАН

Тел.: +7(495)330-65-56

Подпись сотрудника

ОРГАНИЗАЦИИ И.О. Фамилия удостоверяю:

руководитель/кадровый работник

И.О. Фамилия

дата