

Заключение диссертационного совета МГУ.014.2
по диссертации на соискание ученой степени кандидата наук

Решение диссертационного совета от «23» июня 2026 г. №17 о присуждении Ипатовой Дарье Андреевне, гражданке РФ, ученой степени кандидата химических наук.

Диссертация «Избирательная цитотоксичность и особенности действия в опухолевых клетках производных пиразолкарбоксамида, хроман-4-она, 1,4-нафтохинона, пирроло[1,2α]хиноксалина и фотоактивируемых соединений Pt» по специальности 1.4.9. Биоорганическая химия принята к защите диссертационным советом 12 мая 2026 года, протокол № 15.

Соискатель Ипатова Дарья Андреевна, 1999 года рождения, с 01.10.2022 г по настоящее время обучается в аспирантуре кафедры химии природных соединений химического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова.

Соискатель работает в должности младшего научного сотрудника в Научно-исследовательском институте физико-химической биологии имени А.Н. Белозерского, а также в должности младшего научного сотрудника на факультете биоинженерии и биоинформатики Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова.

Диссертация выполнена на кафедре химии природных соединений химического факультета Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова.

Научный руководитель – кандидат химических наук, Скворцов Дмитрий Александрович, доцент кафедры химии природных соединений химического факультета Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова.

Официальные оппоненты:

1. Шахпаронов Михаил Иванович, доктор химических наук, главный научный сотрудник лаборатории мембранных и биоэнергетических систем, Институт биоорганической химии им. академиков М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова Российской академии наук
2. Иванов Александр Владимирович, доктор биологических наук, заведующий лабораторией биохимии вирусных инфекций, Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта Российской академии наук

3. Шутков Илья Александрович, кандидат химических наук, ассистент кафедры медицинской химии и тонкого органического синтеза, химический факультет, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова

дали положительные отзывы на диссертацию.

Выбор официальных оппонентов обосновывался их высокой квалификацией и опытом научной работы в области биоорганической химии, а также наличием публикаций в сфере исследований низкомолекулярных соединений как потенциальных терапевтических агентов.

Соискатель имеет 17 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации 5 работ, все - в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных для защиты в диссертационном совете МГУ по специальности и отрасли наук.

1. **Ipatova D.A.**, Ikonnikova V.A., Kungurtsev K.D., Kashapov A.I., Shafikov R.R., Kartsev V.G., Glushkov A.K., Myasnyanko I.N., Baranov M.S., Mikhaylov A.A., Dontsova O.A., Skvortsov D.A. Spirocyclohexane-Chroman-4-one Derivatives as Selectively Cytotoxic Agents in Breast Cancer Models // ACS Medicinal Chemistry Letters. 2026. Vol. 17, №5. pp. 1114–1120. Импакт-фактор 4,0 (JIF). Doi: 10.1021/acsmchemlett.6c00023. 0,35 п.л.

2. Skvortsov D.A.*, Zhirkina I.V.*, **Ipatova D.A.***, Vasilyeva L.A., Ivanenkov Ya.A., Rubtsova M.P., Kartsev V.G., Sergiev P.V., Dontsova O.A. Coculture-Based Screening Revealed Selective Cytostatic Effects of Pyrazol-Azepinoindoles // ChemMedChem: Chemistry Enabling Drug Discovery. 2025. Vol. 20, №12. P. e202500052. Импакт фактор 3,4 (JIF). EDN: EPNRJJ. 0,6 п. л.
*одинаковый вклад (equal contribution)

3. Скворцов Д.А., Жиркина И.В., **Ипатова Д.А.**, Писарев А.Р., Малышев А.С., Иваненков Я.А., Карцев В.Г., Донцова О.А. Новые ингибиторы киназ, избирательно цитотоксичные для опухолевых клеток // Доклады Российской академии наук. Науки о жизни. 2025. Т. 521, №1. С. 253-259. Импакт фактор 0,549 (РИНЦ). EDN: EPZTCF. 0.35 п.л.

Skvortsov D.A., Zhirkina I.V., **Ipatova D.A.**, Pisarev A.R., Malyshev A.S., Ivanenkov Y.A., Kartsev V.G., Dontsova O.A. New Kinase Inhibitors That Are Selectively Cytotoxic for Tumor Cells // Doklady Biochemistry and Biophysics. 2025. Vol. 521, №1. pp. 239-245. Импакт фактор 0,7 (JIF). EDN: JURCVK. 0,35 п.л.

4. Spector D.V., Karetnikov G., Bubley A., Akasov R.A., Isaeva Yu.A., Egorova T.V., Martynov A.G., Bunin D., Skvortsov D.A., **Ipatova D.A.**, Erofeev A.S., Gorelkin P.V., MamedNabizade V., Kolmogorov V.S., Vaneev A.N., Rodin I.A., Vokuev M.F., Grishin Yu.K., Roznyatovsky V.A., Nikitina V.N., Beloglazkina E.K., Krasnovskaya O.O. Photoactivatable Cisplatin-Combretastatin-BODIPY Pt(IV) Prodrug for Dual-Action Light-Controlled Chemotherapy // ACS Pharmacology & Translational Science. 2025. Vol. 8, №9. pp. 3296-3313. Импакт фактор 3,7 (JIF). EDN: AMRVSS. 0.9 п.л.
5. Krasnovskaya O.O., Akasov R.A., Spector D.V., Pavlov K.G., Bubley A.A., Kuzmin V.A., Kostyukov A.A., Khaydukov E.V., Lopatukhina E.V., Semkina A.S., Vlasova K.Yu., Sypalov S.A., Erofeev A.S., Gorelkin P.V., Vaneev A.N., Nikitina V.N., Skvortsov D.A., **Ipatova D.A.**, Mazur D.M., Zyk N.V., Sakharov D.A., Majouga A.G., Beloglazkina E.K. Photoinduced 25 Reduction of Novel Dual-Action Riboplatin Pt(IV) Prodrug // ACS Applied Materials & Interfaces. 2023. Vol. 15, №10. pp. 12882-12894. Импакт фактор 8,2 (JIF). EDN: ALDTEV. 0,65 п.л.

Все экспериментальные данные, приведенные в рамках диссертационного исследования, за исключением *in vivo* исследований и химического синтеза, получены лично автором или при его непосредственном участии. Автором проведены скрининговые исследования в сокультурах и монокультурах клеточных линий различной этиологии. Получены данные о цитотоксичности и селективности исследуемых соединений, выполнен анализ связи структура-активность для 4 структурных классов (работы [1-3]). Дизайн направленной модификации соединений проводился совместно с коллегами. Синтез был проведен научными группами Г.Л. Каретникова и Д.А. Гука в НИЛ элементоорганических соединений (ХФ МГУ) (производные пирроло[1,2*a*]хиноксалина), А.В. Финько на кафедре органической химии (ХФ МГУ) (производные пиразолкарбоксамиды), А.А. Михайлова и В.А. Иконниковой в группе химии природных соединений ИБХ РАН (производные хроман-4-она), Д.В. Спектора и О.О. Красновской в НИЛ БАОС ХФ МГУ (фотоактивируемые соединения Pt). Эксперименты *in vivo* проведены Покровским В.С. и Бабаевой Г.А. (НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина). Автором выполнены эксперименты, на основании результатов которых возможно предположить механизмы действия соединений-лидеров, включая анализ клеточного цикла и клеточной гибели, анализ индукции стресса ЭПР через оценку изменения уровня фосфорилированной формы eIF2 α , соотношения сплайс-изоформ XBP1s и экспрессии ATF4, являющихся маркерами данного процесса. Также автором с помощью флуоресцентной микроскопии были исследованы изменения мембранного потенциала митохондрий и новосинтезированной ДНК *in vitro*. Автором подобраны

экспериментальные условия фотообработки и проведен анализ цитотоксичности новых фотоактивируемых соединений Pt (работы [4-5]).

На диссертацию и автореферат поступило 2 дополнительных отзыва, оба положительные.

Диссертационный совет отмечает, что представленная диссертация на соискание ученой степени кандидата химических наук является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований выделены цитотоксичные и селективные соединения (относящиеся к структурным производным пиразолкарбоксамидов, хроман-4-она, 1,4-нафтохинона и пирроло[1,2 α]хиноксалина). Выделенные соединения-лидеры проявляют избирательную цитотоксичность к опухолевым клеточным линиям, их концентрации полумаксимального ингибирования находятся в низком микромолярном или наномолярном диапазоне. Для соединений каждого из исследованных классов были проанализированы зависимости структура-активность и выявлены ключевые заместители для проявления соединениями избирательности действия и цитотоксичности. Для производных 1,4-нафтохинона и пирроло[1,2 α]хиноксалина исследованы особенности действия в опухолевых клеточных линиях и предложены растворимые формы для исследований противоопухолевой активности *in vivo*.

Диссертация представляет собой самостоятельное законченное исследование, обладающее внутренним единством. Положения, выносимые на защиту, содержат новые научные результаты и свидетельствуют о личном вкладе автора в науку:

- Обнаруженные соединения-лидеры избирательно цитотоксичны в отношении опухолевых клеток различной этиологии. Полумаксимальные ингибирующие концентрации данных соединений находятся в низком микромолярном или наномолярном диапазоне. В структуре оптимизированных соединений-лидеров выделены фрагменты, критически важные для их цитотоксичности и селективности действия.
- Молекулярный механизм действия исследованных производных пирроло[1,2 α]хиноксалина заключается в ингибировании полимеризации тубулина.
- Механизм действия исследованных производных 1,4-нафтохинона опосредован индукцией стресса ЭПР. Выделенное в этом структурном классе соединение-лидер не является ДНК-интеркалятором и не ингибирует репликацию.

- Исследованные фотоактивируемые производные платины проявляют цитотоксический эффект только при облучении их светом соответствующей длины волны.
- Соединения-лидеры, относящиеся к производным 1,4-нафтохинона, 7 пирроло[1,2 α]хиноксалина и пиразол-3-карбоксамида, являются переносимыми для мышей в диапазоне концентраций от 5 мг/кг до 32 мг/кг.
- Токсичность в отношении опухолевых клеток соединений-лидеров, являющихся структурными производными 1,4-нафтохинонов и пирроло[1,2 α]хиноксалина, воспроизводится в виде противоопухолевого эффекта в экспериментах *in vivo* на мышинных моделях привитых опухолей и лейкозов.

На заседании 23.06.2026 года диссертационный совет принял решение присудить Ипатовой Дарье Андреевне ученую степень кандидата химических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 14 человек, из них 6 докторов наук по специальности 1.4.9. Биоорганическая химия, участвовавших в заседании, из 19 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за 14, против 0, недействительных бюллетеней 0.

Председатель
диссертационного совета

Донцова О.А.

Ученый секретарь
диссертационного совета

Агапкина Ю.Ю.

23 июня 2026 года