

ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы Ипатовой Дарьи Андреевны
«Избирательная цитотоксичность и особенности действия в опухолевых клетках
производных пиразолкарбоксамида, хроман-4-она, 1,4-нафтохинона,
пирроло[1,2 α]хиноксалина и фотоактивируемых соединений Pt»,
представленной на соискание учёной степени кандидата химических наук по
специальности 1.4.9. Биоорганическая химия

Выявление новых соединений, обладающих высокой избирательностью в отношении клеток злокачественной природы остаётся актуальной задачей современной химии и биологии. Понимание механизмов цитотоксичности новых соединений и их селективности является важнейшим этапом в разработке новых схем терапии онкологических заболеваний. В работе исследовано действие четырёх классов соединений с потенциальной противоопухолевой активностью. Диссертантом проведено масштабное исследование более 600 низкомолекулярных соединений на внушительном количестве клеточных и мышинных моделей, в том числе на сокультурах флуоресцентных клеточных линий злокачественной и незлокачественной природы. Особенно хотелось бы отметить валидацию селективности действия соединений-лидеров на широком наборе моделей опухолей *in vivo*. Это крайне важный этап, особенно при тестировании новых соединений, которые могут обладать непредсказуемой общей токсичностью. Работа в диссертации построена последовательно и каждый этап работы детально обоснован: от тестирования соединений-кандидатов, тестирования производных соединений-лидеров, и до проверки гипотезы *in vivo*. Дарья Андреевна продемонстрировала применимость такого подхода для выявления соединений с высокой активностью и селективностью для соединений с разными механизмами действия, в том числе для индукторов ареста клеточного цикла, ингибиторов полимеризации тубулина, а также фотоактивируемых соединений платины.

1. Для производного пиразолкарбоксамида было протестировано достаточно большое число клеточных линий. Наблюдалась ли какая-то зависимость между эффективностью соединения 2 и наличием конкретных онкогенных мутаций?
2. Верно ли указана шкала на графиках концентрационной зависимости жизнеспособности клеток, например на рисунках 1В, 2В, 3Б? Из подписи оси X следует, что десятичный логарифм от концентрации соединения в мкМ отрицательный, т.е. концентрации находятся в наномолярном диапазоне, тогда как по тексту указаны значения IC50 в мкМ.
3. Почему в качестве препарата сравнения для производных пиразолкарбоксамида был выбран именно таксол? Проводилось ли сравнение с таксолом в контексте профиля чувствительности клеточных линий, а также селективности на культурах FCST?
4. На Рисунке 3Б верно ли указана легенда? Из графика следует, что наибольшую токсичность соединение 38 проявляет в отношении клеток НЕК293Т, а в отношении

остальных клеточных линий действие соединения очень схоже. Тогда как в тексте упоминается высокая селективность соединения 38 для клеток MCF10A по сравнению с клетками VA13.

5. В автореферате сокращено описание некоторых методических аспектов работы, которые тем не менее важны для интерпретации результатов. Например, указано, что рейтинг селективности определяется как число последовательных разведений, при которых наблюдалась двукратная и более селективность. При этом, в работе напрямую не указано число разведений в которых проводилось тестирование препаратов. Возможно, стоит приводить рейтинг как число последовательных разведений с селективностью / общее число разведений. На Рисунке 3В не указаны данные по апоптозу для контрольных клеток и на гистограмме указаны только каналы детекции, но не использованные красители. В описании Таблицы 2 отсутствует расшифровка обозначений $L \pm m$ и Т/С. На рисунке 7В не указано чем именно были окрашены клетки на микроскопических изображениях.

Все замечания относятся к оформлению автореферата, неточности в котором часто возникают из-за ограниченного объёма. Указанные замечания не имеют критического значения и не снижают значимости полученных в ходе работы результатов. Результаты работы представляют как фундаментальный интерес для понимания связи химических структур с противоопухолевой активностью, так и имеют практический потенциал для разработки новых противоопухолевых агентов. Работа представляет логичное и масштабное исследование, проведённое на высоком методическом уровне. По изложенным в автореферате результатам можно заключить, что Дарья Андреевна Ипатова, несомненно, является высококвалифицированным специалистом и полностью заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.9. - Биорганическая химия.

Лебедев Тимофей Дмитриевич

Старший научный сотрудник

лаборатории клеточных основ развития злокачественных заболеваний

Института молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН

кандидат биологических наук по специальности 03.01.03 – Молекулярная биология

119991, г. Москва, ул. Вавилова, д. 32

email: lebedevtd@eimb.ru

22.06.2026