

**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 пиразолкарбоксамида, хроман-4-она,
1,4-нафтохинона, пирроло[1,2 α]хиноксалина и фотоактивируемых
соединений Pt»
по специальности 1.4.9. Биоорганическая химия**

Известно, что онкологические заболевания являются социально значимыми и широко распространены как в развитых, так и в развивающихся странах. Несмотря на успехи современной медицины, проблема лечения злокачественных новообразований до сих пор заключается в отсутствии селективно действующих противоопухолевых агентов, которые не вызывают резистентности. Существующие эффективные противоопухолевые препараты вызывают тяжелые побочные эффекты, которые сильно ограничивают их применение, а возникающая в процессе лечения резистентность делает лечение невозможным. Кроме того, существуют виды рака, для которых отсутствуют или практически отсутствуют методы лечения.

Диссертация Ипатовой Д.А. главным образом направлена на поиск новых соединений, селективно действующих на опухолевые клетки и ткани, а также установление их механизма противоопухолевой активности, который может объяснить селективность. Важной частью исследования является выявление взаимосвязи структура-активность и структура-селективность, которая может лежать в основе будущих поисков. Ввиду вышеизложенного становится понятно, что **актуальность темы** данного исследования не вызывает сомнений.

Объектами исследования диссертационной работы являются малые органические молекулы, относящиеся к привилегированным структурам, а именно производным 1,4-нафтохинона, пирроло[1,2 α]хиноксалина, пиразолкарбоксамида и хроман-4-она, а также фотоактивируемые комплексы платины(IV) – конъюгаты с рибофлавином и BODIPY в качестве фотосенсибилизатора.

Литературный обзор посвящен рассмотрению основных стратегий поиска новых противоопухолевых агентов, дизайну и оптимизации их структуры и методов скрининга. Рассмотрены принципы и преимущества фенотипического скрининга, используемые для проведения фенотипического скрининга модели, а также подходы к формированию библиотек биологически активных соединений. Кроме того, в значительной части обзора рассмотрены привилегированные структуры, к производным которых относятся объекты исследования. Проведен критический анализ данных о противоопухолевой активности как в *in vitro*, так и *in vivo* экспериментах для описанных в литературе соединений и систематизированы установленные механизмы активности. Особое внимание автор закономерно уделил вопросу специфичности или склонности к отсутствию специфичности, которые ассоциированы непосредственно с реализуемыми путями проявления противоопухолевого эффекта. В заключении главы дан вывод автора о перспективности описанных структурных каркасов в дальнейшей разработке новых соединений с противоопухолевой активностью. Список литературы, использованной в написании обзора, насчитывает 189 источников.

Во второй главе диссертации описаны используемые **материалы и методы**. Дана информация по используемым клеточным линиям и источникам исследуемых в работе соединений. Представлены детали экспериментов по изучению противоопухолевой активности *in vitro*, в том числе оценки селективности действия в условиях сокультивирования, анализу влияния соединений на клеточный цикл и способности приводить к апоптозу и некрозу клеток, а также методы установления механизмов активности представленных серий соединений, например, способность к интеркаляции в структуру ДНК, ингибированию биосинтеза ДНК, продуцированию АФК и ингибированию полимеризации тубулина. Приведены протоколы проведения вестерн-блоттинга, ПЦР анализа индукции стресса ЭПР и методик по подготовке растворимых форм соединений-лидеров для *in vivo* исследований переносимости и противоопухолевого эффекта. Экспериментальная работа выполнена на высоком уровне с использованием современного оборудования и широко используемых международным научным сообществом

методов для изучения биологической активности, что исчерпывающе подтверждает **достоверность** полученных в диссертационной работе результатов.

В третьей главе представлено **обсуждение результатов**, полученных при изучении нескольких серий соединений. На основании результатов описанных выше экспериментов и полученных данных о противоопухолевой активности, селективности и механизмах действия автором проведена внушительная работа по анализу влияния структуры соединений и заместителей в структурном каркасе как на активность исследуемых соединений, селективность их действия, так и отличия в механизмах действия. В результате структурных модификаций и проведенных в диссертационной работе исследований описаны новые наиболее перспективные соединения-лидеры и продемонстрирована перспектива создания пролекарств платины(IV) с управляемым высвобождением токсических агентов, которые обуславливают **научную новизну** и значимость работы для медицинской и биоорганической химии.

В заключительной части автором сформулированы основные **выводы** по проделанной работе, которые, как и **положения, выносимые на защиту**, полностью обоснованы и достоверно подтверждены полученными результатами. Все основные результаты диссертационного исследования изложены в пяти статьях, опубликованных преимущественно в высокорейтинговых международных научных журналах. Результаты исследований также были представлены в докладах на профильных международных и всероссийских научных конференциях.

При рассмотрении диссертационной работы возникли следующие вопросы и замечания:

1) Одним из объектов исследования в работе выступала серия пролекарств платины(IV) с фотосенсибилизаторами. Однако, в литературном обзоре комплексы платины(IV) или фотосенсибилизаторы никак не обсуждаются. Обсуждение выбора данной серии соединений впервые встречается уже непосредственно в главе обсуждения результатов без ссылок на литературные источники.

2) По итогам литературного обзора автор приводит очень краткий и общий вывод о перспективности описываемых производных пиразолкарбоксамида,

хроман-4-она, 1,4-нафтохинона и пирроло[1,2 α]хиноксалина. Например, что обуславливает преимущества описанных структурных каркасов? Какие значения активности, может склонность к селективному действию на опухолевые клетки? Или предпочтительные механизмы действия?

3) Важной частью работы являются испытания соединений *in vivo* на лабораторных животных, и, хотя в соответствующей главе приведена методика подготовки растворимых форм соединений-лидеров для *in vivo* исследований, методика проведения самих экспериментов в работе отсутствует.

4) Никак не обсуждается автором выбор исследуемых концентраций соединений, например, при изучении индукции апоптоза/некроза, клеточного цикла. Чем обусловлен выбор?

5) Остается неясным для какого времени инкубации исследуемых соединений в таблицах приведены значения IC₅₀, так как в описании эксперимента по оценке активности с помощью МТТ теста указано 48 или 72 ч, а в подписях к таблицам время инкубации не указано.

6) В ряде случаев (Рис. 28, 29) в подписи к графикам зависимости доза-эффект отсутствует упоминание клеточной линии.

7) В случае изучения активности пролекарств платины(IV) с рибофлавином и BODIPY для фотоактивации вещества облучали светом с разной длиной волны (30 секунд облучения светом 450 нМ в случае конъюгатов с рибофлавином; 15 минут облучения светом 650 нМ в случае производных с BODIPY). Чем был обусловлен выбор и как автор оценивает перспективу конкретного облучения в рамках применения в ФДТ?

Вместе с тем, указанные замечания не умаляют значимости диссертационного исследования. 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:
кандидат химических наук,
ассистент кафедры медицинской химии и тонкого органического синтеза
химического факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный
университет имени М.В.Ломоносова»

Шутков Илья Александрович

подпись

Дата подписания 16.06.2026

Специальность, по которой официальным оппонентом защищена
диссертация:

1.4.16 — Медицинская химия

1.4.11 — Бионеорганическая химия

Адрес места работы:

119991, г. Москва, Ленинские горы, д. 1, с. 3, ФГБОУ ВО «Московский
государственный университет имени М.В.Ломоносова», химический факультет
e-mail: ilya-shutkov@med.chem.msu.ru