

УТВЕРЖДАЮ

Первый проректор —
проректор по научной
работе РУДН,
д.м.н., профессор,
член-корреспондент РАН
А.А. Костин



2025г.

ОТЗЫВ

ведущей организации – Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» о научно-практической значимости диссертации Григоркевич Оксаны Сергеевны на тему «Дизайн, синтез и изучение спектра фармакологической активности оригинальных ингибиторов матриксных металлопротеиназ 2-го и 9-го типов», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология

Актуальность темы диссертации

Матриксные металлопротеиназы представляют собой семейство цинк-зависимых эндопептидаз, способных разрушать основные белковые компоненты внеклеточного матрикса, который участвует во многих физиологических процессах в организме. Исследования по поиску ингибиторов ММП и их разработке для последующего внедрения в практику проводятся как за рубежом, так и в России, в том числе для лечения злокачественных новообразований. На сегодняшний день ни один из ингибиторов ММП не внедрен в клиническую практику, за исключением доксициклина. Создание и изучение фармакологических эффектов новых селективных ингибиторов ММП является актуальной темой для исследования.

Связь работы с планами соответствующих отраслей науки и народного хозяйства

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий» FGFG-2022-0005 «Создание новых химических структур – потенциальных лигандов фармакологических мишеней для лечения нервно-психических и сердечно-сосудистых заболеваний» и поддержана грантом РФФИ № 18-015-00244 А «Дизайн и синтез новых ингибиторов матриксных металлопротеиназ 2 и 9 типа как основа для создания новых кардиопротекторных средств».

Научная новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Наиболее значимыми с точки зрения новизны результатами работы является успешное применение фармакофорного подхода и метода молекулярного докинга для конструирования селективных ингибитором матриксных металлопротеиназ 2-го и 9-го типов на основе *N*-замещенных циклических аминокислот. Методами классического органического синтеза осуществлен синтез сконструированных *N*-замещенных-[бензоиламино(фенилсульфонил)]-циклических аминокислот. С использованием рекомбинантных ММП 2 и ММП 9 человека выявлена относительно селективная ингибиторная активность соединений под шифрами АЛ-828, МЛ-269 и ГГМ-27.

В настоящем исследовании в эксперименте *in vitro* на модели окислительного стресса с использованием клеток линии НТ 22 была показана нейро-протекторная активность полученных малотоксичных ингибиторов АЛ-828 и ГГМ-27.

На модели эпидермоидной карциномы легкого Льюис выявлена антиметастатическая активность соединения АЛ-828. Установлено, что соединение ГГМ-27 обладает противоопухолевой активностью и достоверно

увеличивает среднюю продолжительность жизни животных на модели аденокарциномы молочной железы Ca755.

Для соединения АЛ-828 выявлено и изучено кардиопротективное действие на модели острого инфаркта миокарда.

В работе получены относительно ингибиторы ММП-2 и ММП-9, обладающие высокой селективностью, противоопухолевой и антиметастатической активностью с сопутствующими нейро-протекторным и кардиопротективным эффектами.

Значимость результатов диссертации для медицинской науки и практики

Результаты проведенного исследования имеют несомненную практическую значимость и представляют интерес для медицинской химии и фармакологии. Полученные в диссертационной работе Григоркевич О.С. результаты позволяют заключить, что новые относительно селективные ингибиторы ММП-2 и ММП-9 могут стать основой для создания лекарственных препаратов, востребованных для лечения как онкологических, так и сердечно-сосудистых заболеваний.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Результаты, полученные в диссертационной работе, могут быть использованы в деятельности широкого круга организаций, занимающихся разработкой противоопухолевых лекарственных средств, а также препаратов для лечения сердечно-сосудистых заболеваний: ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва), Медицинский институт РУДН им. Патриса Лумумбы (г. Москва), Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова (г. Москва), ФГБНУ «НИИ биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича» (г. Москва), ФИЦ проблем химической физики и медицинской химии РАН (г. Черноголовка, Волгоградский государственный медицинский университет, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Минздрава России (г. Москва), ФГБУ «Национальный медицинский

исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Минздрава России (г. Москва) и др.

Достоверность результатов работы, обоснованность научных положений и выводов, сформулированных в диссертации

Диссертационное исследование построено согласно разработанному алгоритму работы, позволяющему достичь поставленную цель. Научные положения, выносимые на защиту, и выводы основаны на большом объеме полученных автором экспериментальных данных. Обоснованность и достоверность результатов синтетических исследований, представленных в работе, обеспечена применением адекватных методов физико-химического анализа полученных соединений (ЯМР-спектроскопия, методы ТСХ и ВЭЖХ, элементный анализ и масс-спектрометрия). Достоверность результатов определения биологической активности синтезированных в диссертационной работе соединений обусловлена выбором релевантных протоколов *in vitro* и *in vivo* моделей, статистической обработкой полученных данных с использованием общепринятых критериев достоверности. Полученные автором результаты не противоречат имеющимся литературным данным, выводы и заключения обоснованы и соответствуют поставленным задачам. Содержание автореферата отражает основные положения диссертации.

Оценка содержания диссертации, ее завершенность в целом, замечания по оформлению

Диссертация Григоркевич Оксаны Сергеевны изложена на 159 страницах, состоит из следующих разделов: «Введение», «Обзор литературы» (глава 1), «Материалы и методы исследования» (глава 2), «Основные результаты и их обсуждение» (глава 3), «Заключение», «Выводы», «Практические рекомендации» и «Список литературы». Диссертация содержит 21 таблицу и 61 рисунок. Список литературы представлен 252 источниками, из них 59 отечественных и 193 иностранных авторов.

Во введении автор обосновывает актуальность выбранной темы, формулирует цели и задачи, обозначает научную новизну, теоретическую и

практическую значимость работы, положения, выносимые на защиту, степень достоверности, указывает личный вклад в проведении исследования и апробацию результатов исследования.

В первой главе Григоркевич О.С. анализирует литературные данные, в которых рассмотрено современное состояние науки в области объектов диссертационного исследования. Обзор включает в себя несколько разделов. Первый раздел посвящен описанию классификации, структуры и механизма активации матричных металлопротеиназ (ММП). Во втором разделе Григоркевич О.С. приводит данные об ингибиторах ММП, их классах, ингибиторной активности известных соединений, обсуждает их достоинства и недостатки. В третьем разделе описывает роль ММП в различных патологических процессах в организме человека. С учетом этой информации продемонстрирована актуальность выбранной темы исследования.

В главе «Материалы и методы исследования» описаны использованный метод молекулярного докинга (теоретическая оценка перспективности предложенных соединений), синтетические методики, способы оценки физико-химических свойств синтезированных соединений, методы исследования *in vitro* (флуориметрический метод определения ингибиторной активности соединений, модель окислительного стресса в культуре мышечных гиппокампальных клеток линии НТ-22), методы исследований *in vivo* (определение LD50, противоопухолевой активности на моделях карциномы легкого Льюис и аденокарциномы молочной железы Ca755, а также модель инфаркта миокарда). Описаны использованные автором методы статистической обработки полученных данных.

Третья глава содержит основные результаты, полученные в диссертационной работе, и их обсуждение. Они логично опираются на соответствующие разделы литературного обзора, материалы которого непосредственно были использованы в дизайне соединений, впервые синтезированных в работе Григоркевич О.С. В работе представлены данные по конструированию, синтезу и изучению нейро-протекторной,

противоопухолевой, антиметастатической и кардиопротективной активностей ингибиторов матриксных металлопротеиназ 2-го и 9-го типов.

В заключении Григоркевич О.С. обсуждает полученные результаты собственного исследования. Выводы корректны, логично вытекают из результатов исследования и полностью отвечают на поставленные задачи, решение которых приводит автора к достижению искомой цели.

Принципиальных замечаний к основным разделам диссертации и изложенным в них положениям нет.

Подтверждения опубликованных основных результатов диссертации в научной печати

По результатам исследования автором опубликовано 17 печатных работ, в том числе 3 патента на изобретение РФ и 5 научных статей в изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Григоркевич Оксаны Сергеевны на тему «Дизайн, синтез и изучение спектра фармакологической активности оригинальных ингибиторов матриксных металлопротеиназ 2-го и 9-го типов», представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук, является завершенной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная задача – получение оригинальных ингибиторов матриксных металлопротеиназ 2-го и 9-го типов на основе *N*-замещенных-[бензоиламино(фенилсульфонил)]-циклических аминокислот и исследование их противоопухолевого, антиметастатического, нейропротекторного и кардиопротективного действия.

По актуальности темы, новизне исследований и полученных результатов, значимости для науки диссертационная работа «Дизайн, синтез и изучение спектра фармакологической активности оригинальных ингибиторов матриксных металлопротеиназ 2-го и 9-го типов» соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утверждённого

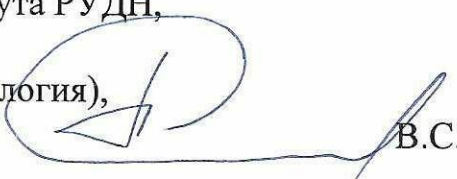
Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор Григоркевич Оксана Сергеевна заслуживает присуждения ей ученой степени кандидата биологических наук по специальности

3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

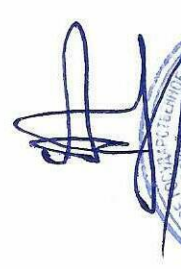
Настоящий отзыв подготовлен заведующим кафедрой биохимии имени академика Т.Т. Березова Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», доктором медицинских наук, профессором Покровским Вадимом Сергеевичем, заслушан и утвержден на заседании кафедры биохимии имени академика Т.Т. Березова Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», протокол № 0300-06-04/03 от 20.11.2025.

Отзыв составили:

Заведующий кафедрой биохимии имени академика
Т.Т. Березова медицинского института РУДН,
доктор медицинских наук
(03.01.04. Биохимия, 14.01.12. Онкология),
профессор

 В.С. Покровский

Директор медицинского института РУДН,
доктор медицинских наук, профессор

 А.Ю. Абрамов

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования «Российский университет дружбы народов имени
Патриса Лумумбы»

117198, г. Москва ул. Миклухо-Маклая, д.6.

Тел. (495) 787-38-03, (495) 434-42-12, (495) 434-66-82

e-mail: rector@rudn.ru; rudn@rudn.ru