

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации

Смирновой Полины Алексеевны

«Синтез и изучение биологической активности бромзамещённых фаскаплизинов природного происхождения, некоторых их изомеров и аналогов, а также 14-бромретикулатина и биосинтез»,

представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. – Органическая химия

Представленная диссертационная работа посвящена решению актуальной научно-практической задачи – разработке методов целенаправленного синтеза и модификации уникальных морских алкалоидов (фаскаплизинов и ретикулатинов) для получения высокоактивных биологически активных веществ (БАВ) с улучшенным фармакологическим профилем.

Морские организмы, в частности губки, являются ценнейшим источником специфических БАВ, обладающих мощным противоопухолевым и антибактериальным потенциалом. Однако их практическое внедрение в медицину и производство специализированных продуктов сталкивается с серьезной проблемой – ограниченной и труднодоступной сырьевой базой, а также высокой токсичностью нативных соединений. Традиционное извлечение таких БАВ из природного сырья экологически и экономически нецелесообразно. В этой связи разработка эффективных подходов к полному химическому синтезу и созданию библиотек аналогов данных алкалоидов является критически важной задачей на стыке органической химии и технологий биологически активных веществ. Работа соответствует современным трендам по созданию импортозамещающих, высокоселективных лекарственных препаратов и преодолению антибиотикорезистентности.

Научная новизна работы заключается в успешной адаптации и развитии методов синтеза для получения ранее труднодоступных природных бромзамещенных фаскаплизинов и соединений подгруппы ретикулатина. Впервые разработан элегантный палладий-катализируемый метод формирования скелета фаскаплизина через внедрение уходящей группы в орто-положение бензоильного фрагмента. Экспериментально обоснована селективная цитотоксичность 14-бромретикулатина в отношении клеток меланомы человека. Установлена высокая эффективность 3,10-дибромфаскаплизина *in vitro* и *in vivo* (модель глиобластомы), а также его мощное антибактериальное действие в отношении грамположительных бактерий, включая резистентные штаммы (MRSA, VRE). Выявлены важные закономерности влияния положения галогеновых заместителей и введения непланарных фрагментов на биологическую активность молекулы.

Практическая значимость работы, с точки зрения эксперта в области БАВ, состоит в создании технологической базы для наработки стандартизированных субстанций, не зависящей от наличия редкого морского сырья. Оптимизированные

методики синтеза обеспечили возможность получения целевых соединений в количествах, необходимых для углубленных доклинических испытаний. Получен патент РФ на применение 2,9-дибромфаскаплизина в качестве антибактериального средства, а выявленный синергизм 3,10-дибромфаскаплизина с олапарибом и цитарабином открывает перспективы для создания комбинированных терапевтических схем.

По материалам диссертации опубликовано 13 научных работ, в том числе 5 статей в рецензируемых журналах, индексируемых в базах данных Web of Science и Scopus (в авторитетном издании *Marine Drugs*), и получен 1 патент РФ, что свидетельствует о высоком уровне апробации результатов.

Диссертационная работа представляет собой завершенное научное исследование, выполненное на высоком методическом уровне. Работа соответствует требованиям п. 9–14 «Положения о присвоении учёных степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 (в действующей редакции), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор, Смирнова Полина Алексеевна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. – Органическая химия.

Даю согласие на размещение указанных в отзыве персональных данных на официальном сайте организации и в единой информационной системе, включение указанных в отзыве персональных данных в аттестационное дело и их дальнейшую обработку.

Доктор технических наук (специальность
ВАК 05.18.15, 05.18.07), доцент, профессор
кафедры бионанотехнологии

Асякина Людмила
Константиновна

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кемеровский государственный университет»

650000, г. Кемерово, ул. Красная, 6

Тел.: + 7 (3842) 68-06-83

e-mail: alk_kem@kemsu.ru

