

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»,

представленной на соискание учёной степени кандидата химических наук
по специальности **1.4.3 Органическая химия**

Автореферат диссертации П.А. Смирновой посвящён синтезу и исследованию биологической активности бромзамещённых фаскаплизинов природного происхождения, их структурных изомеров и аналогов, а также 14-бромретикулатина. Работа находится на пересечении современной органической химии природных соединений, медицинской химии и химии биологически активных гетероциклических систем. Актуальность исследования обусловлена необходимостью поиска новых соединений-лидеров среди производных морских алкалоидов, обладающих цитотоксической, противоопухолевой и антибактериальной активностью, а также разработкой синтетически доступных подходов к получению ранее труднодоступных представителей данного класса.

Цель работы заключается в выявлении перспективных соединений-лидеров среди замещённых фаскаплизинов природного происхождения и биосинтетически родственных соединений, а также в получении их аналогов с улучшенными фармакологическими свойствами. Для достижения этой цели автором решён комплекс задач, включающий адаптацию известных подходов к синтезу фаскаплизина для получения бромзамещённых производных, разработку методов синтеза 14-бромретикулатата и 14-бромретикулатина, получение серии изомерных и модифицированных аналогов 3,10-дибромфаскаплизина, а также изучение их биологической активности в условиях *in vitro* и *in vivo*.

Работа выполнена на высоком научно-методическом уровне и основана на сочетании современных методов органического синтеза, препаративной химии и биологического тестирования. В ходе исследования использованы методы высокоэффективной жидкостной хроматографии в сочетании с масс-спектрометрией, препаративной тонкослойной хроматографии, препаративной хроматографии среднего давления, препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии, масс-спектрометрии и спектроскопии ядерного магнитного резонанса. Биологическая активность полученных соединений изучена с применением MTS- и MTT-тестов, метода определения минимальной подавляющей концентрации, а также на экспериментальных моделях карциномы Эрлиха и глиобластомы. Такой комплексный подход позволил не только получить целевые соединения, но и оценить их потенциал как биологически активных веществ.

К числу наиболее значимых результатов диссертационной работы следует отнести адаптацию двухстадийного метода синтеза фаскаплизина для получения ряда природных бромзамещённых фаскаплизинов и их изомеров; разработку подходов к синтезу 14-бромретикулатата и 14-бромретикулатина; получение серии структурных изомеров 3,10-дибромфаскаплизина и модифицированных аналогов по различным положениям гетероциклической системы; разработку катализируемого солями двухвалентного палладия метода конверсии 1-бензоил-бета-карболинов в производные фаскаплизина; выявление соединений с выраженной цитотоксической и антибактериальной активностью; установление перспективности 3,10-дибромфаскаплизина в моделях опухолевого роста *in vivo*.

Научная новизна работы заключается в расширении синтетических возможностей получения фаскаплизиновых алкалоидов и родственных им соединений, включая ранее труднодоступные бромзамещённые производные и представители группы ретикулатина. Существенным результатом является разработка альтернативного подхода к формированию скелета фаскаплизина через модификацию 1-бензоил-бета-карболинов при катализе солями палладия. Важным направлением работы является выявление связи между положением заместителей в структуре фаскаплизина и проявляемой биологической активностью, в том числе цитотоксической и антибактериальной.

Практическая значимость диссертационного исследования определяется возможностью использования разработанных синтетических подходов для получения расширенных библиотек производных фаскаплизина и ретикулатина, а также выявлением соединений, перспективных для дальнейших исследований в качестве противоопухолевых и антибактериальных агентов. Особый интерес представляет 3,10-дибромфаскаплизин, проявивший селективную активность в отношении ряда опухолевых клеточных линий и выраженное действие в модели глиобластомы, а также некоторые модифицированные аналоги, обладающие высокой антибактериальной активностью в отношении грамположительных бактерий, включая антибиотикорезистентные штаммы.

Результаты диссертационного исследования опубликованы в 5 (пяти) статьях, входящих в базы данных Scopus и Web of Science, апробированы на российских и международных научных конференциях, а также защищены патентом Российской Федерации. Это свидетельствует о достаточном уровне публикационной активности и подтверждает востребованность полученных результатов в области органической и медицинской химии.

После ознакомления с содержанием автореферата уместно отметить следующие вопросы и замечания:

1. В автореферате указано, что строение полученных соединений подтверждалось методами масс-спектрометрии и спектроскопии ядерного магнитного резонанса. Однако для серии близких по строению бром-, хлор- и трет-бутилзамещённых фаскаплизинов, включая региоизомерные производные, принципиально важно понимать, какие именно данные использовались для однозначного установления положения заместителей. Было бы желательно уточнить, применялись ли двумерные методы ЯМР, высокоразрешающая масс-спектрометрия, рентгеноструктурный анализ или иные методы, позволяющие исключить альтернативные структурные изомеры.

2. В работе предложен катализируемый солями двухвалентного палладия метод конверсии 1-бензоил-бета-карболинов, не содержащих заместителя в орто-положении бензоильного фрагмента, в фаскаплизины. Этот результат представляет значительный интерес, однако в автореферате недостаточно подробно обсуждены возможный механизм данной трансформации, роль палладиевого катализатора и ограничения по структуре субстратов. Представляется важным пояснить, насколько универсален данный подход и какие функциональные группы совместимы с условиями реакции.

3. В автореферате значительное внимание уделено биологической активности полученных соединений, однако связь «структура – активность» обсуждается преимущественно на уровне сопоставления значений активности для отдельных изомеров и аналогов. Для более убедительной интерпретации результатов было бы полезно подробнее обсудить, какие структурные факторы – положение атомов галогена, планарность системы, заряд молекулы, липофильность или растворимость – оказывают определяющее влияние на цитотоксическое и антибактериальное действие соединений.

4. Для ряда соединений приведены результаты МТТ-, МТS- и ViCell-тестов, при этом для 3,10-дибромфаскаплизина отмечено существенное расхождение значений IC50, полученных разными методами. Это обстоятельство представляется важным, поскольку оно может указывать на различный вклад подавления метаболической активности и непосредственного цитотоксического действия. Желательно уточнить, как это расхождение учитывалось при выборе соединений-лидеров для дальнейших исследований *in vivo*.

5. В автореферате показана перспективность 3,10-дибромфаскаплизина в экспериментах *in vivo*, однако вопросы токсичности, фармакокинетики, растворимости, способа введения и потенциальных ограничений дальнейшего применения раскрыты кратко. С учётом выраженной биологической активности фаскаплизиновых алкалоидов было бы полезно более подробно охарактеризовать терапевтическое окно, переносимость и возможные пути дальнейшей оптимизации соединений-лидеров.

Указанные замечания носят уточняющий характер и не снижают общей высокой оценки выполненной работы. Диссертация П.А. Смирновой соответствует специальности 1.4.3 Органическая химия, поскольку посвящена синтезу, установлению строения, модификации и исследованию свойств органических гетероциклических соединений, включая природные алкалоиды и их синтетические аналоги. Работа охватывает ключевые направления современной органической химии, связанные с разработкой методов синтеза, получением новых органических соединений, установлением закономерностей «структура – свойство» и поиском биологически активных молекул.

С учётом актуальности темы, научной новизны, практической значимости, достаточного уровня апробации и публикации результатов диссертационная работа Смирновой Полины Алексеевны соответствует критериям, установленным пп. 9–11, 13 и 14 Положения о присуждении учёных степеней, утверждённого постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842, в действующей редакции. Автор заслуживает присуждения учёной степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 Органическая химия.

Необходимые сведения предоставляю и согласен на размещение этих сведений и отзыва на официальном сайте Вашей организации и в сети «Интернет», в соответствии с «Порядком размещения в сети «Интернет» информации, необходимой для обеспечения порядка присуждения ученых степеней», утвержденным приказом Минобрнауки РФ от 16.04.2014 № 326.

Заведующий лабораторией материалов и процессов водородной энергетики Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Физико-технический институт им. А.Ф. Иоффе»
в.н.с., к.х.н. Попков Вадим Игоревич


26 июня 2026 г.

В.И. Попков

194021, Санкт-Петербург, Политехническая ул., 26
Тел.: +7 (931) 343-81-51
E-mail: vadim.i.popkov@mail.ioffe.ru



Подпись Попкова В.И. удостоверяю
отделом кадров ФТИ им. А.Ф. Иоффе


Н.Р. Бузицкий