

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

Диссертационная работа Смирновой П. А. посвящена синтезу бромзамещённых производных фаскаплизина, 14-бромретикулатина, а также структурных изомеров и аналогов, представляющих интерес как соединения-лидеры для дальнейшего изучения биологической активности. Тематика работы является актуальной, поскольку природные морские алкалоиды и их синтетические аналоги остаются важным источником новых структурных типов для медицинской химии, а фаскаплизиновый ряд сочетает выраженную биологическую активность с возможностью направленной химической модификации.

Сильной стороной работы является сочетание синтетической органической химии с последующей биологической валидацией полученных соединений. В автореферате показано, что известный подход к синтезу фаскаплизина был адаптирован для получения ряда бромзамещённых производных, включая 3-бром-, 10-бром- и 3,10-дибромфаскаплизин, а также изомерных дибромзамещённых аналогов. Отдельно следует отметить получение 14-бромретикулатата и 14-бромретикулатина, поскольку соединения подгруппы ретикулатина являются менее изученными по сравнению с, собственно, фаскаплизином.

Научная новизна работы связана не только с расширением ряда доступных бромзамещённых фаскаплизинов, но и с выявлением зависимости биологической активности от положения заместителей в гетероциклической системе. Существенным результатом является выделение 3,10-дибромфаскаплизина как наиболее перспективного соединения по совокупности предварительных данных, а также дальнейшее изучение его противоопухолевой активности *in vitro* и *in vivo*. Практическая значимость работы подтверждается тем, что полученные соединения исследованы на широком наборе опухолевых, неопухолевых и бактериальных клеточных моделей, а результаты работы опубликованы в рецензируемых журналах и защищены патентом.

Следует положительно оценить и синтетическую часть исследования. Автором не только воспроизведены известные подходы, но и проведена их адаптация для труднодоступных производных. Интерес представляет палладий-катализируемый подход к формированию фаскаплизинового скелета через функционализацию 1-бензоил- β -карболинов. Эта часть работы выглядит перспективной, поскольку потенциально расширяет возможности получения аналогов, недоступных или малодоступных через классические орто-галогенированные предшественники.

Вместе с тем к автореферату имеются замечания.

1. При обсуждении биологической активности местами используются слишком категоричные формулировки. В частности, вывод о том, что различие между MTT- и ViCell-тестами указывает на преимущественное подавление клеточного метаболизма, желательно сформулировать осторожнее, поскольку данные этих тестов позволяют лишь предполагать такой вклад, но не являются самостоятельным доказательством механизма действия. В таблицах, содержащих данные по цитотоксичности и селективности, желательно привести формулу расчёта индекса селективности. Без этого часть сравнительных выводов воспринимается менее прозрачно.

2. В тексте присутствуют отдельные опечатки и неточности химического характера. Наиболее существенная из них — подпись к предполагаемому механизму отщепления трет-бутильной группы, где используется термин «трет-бутильный радикал», тогда как из описания следует образование трет-бутильного катиона. Также необходимо проверить

нумерацию соединений в разделе, где при обсуждении 3,10-дибромфаскаплизина внезапно упоминается соединение 6.

Указанные замечания не снижают общей положительной оценки работы. Они в основном касаются точности формулировок, оформления отдельных таблиц и аккуратности интерпретации биологических данных. Автореферат демонстрирует, что диссертационная работа Смирновой П. А. содержит значительный экспериментальный материал, включает получение ряда практически важных производных фаскаплизина и их биологическую оценку, а также имеет научную новизну и практическую значимость.

По актуальности темы, объему выполненных исследований, новизне полученных результатов, их достоверности, теоретической и практической значимости диссертационная работа «Синтез и изучение биологической активности бромзамещённых фаскаплизинов природного происхождения, некоторых их изомеров и аналогов, а также 14-бромретикулатина» соответствует требованиям пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 (в действующей ред.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Смирнова Полина Алексеевна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Даю согласие на обработку моих персональных данных.

Рубцов Александр Евгеньевич

кандидат химических наук (специальность 1.4.3. Органическая химия), доцент, заведующий научно-исследовательской лабораторией органического синтеза Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Пермский государственный национальный исследовательский университет»
e-mail: rubtsov@psu.ru; тел.: +7 (342) 239-63-15

07.07.2026

Рубцов Александр Евгеньевич

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Пермский государственный национальный исследовательский университет» (ФГАОУ ВО ПГНИУ)

614990 г. Пермь, ул. Букирева, 15; Тел.: +7 (342) 239-64-35; E-mail: info@psu.ru; www.psu.ru

Подпись Рубцова А.Е. верна
Проректор по учебной работе

