

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 24.1.213.01 НА БАЗЕ
ТИХООКЕАНСКОГО ИНСТИТУТА БИООРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ
ИМ. Г.Б. ЕЛЯКОВА ДВО РАН ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ
СТЕПЕНИ КАНДИДАТА НАУК

аттестационное дело № _____
решение диссертационного совета от 29.09.2026 г. № 9

О присуждении **Смирновой Полине Алексеевне**, гражданке РФ, ученой степени кандидата химических наук.

Диссертация «Синтез и изучение биологической активности бромзамещённых фаскаплизинов природного происхождения, некоторых их изомеров и аналогов, а также 14-бромретикулатина» по специальности 1.4.3 – «Органическая химия» принята к защите «08» июня 2026, протокол № 5 диссертационным советом 24.1.213.01 на базе Тихоокеанского института биоорганической химии им. Г.Б. Елякова ДВО РАН (далее ТИБОХ ДВО РАН 690022, г. Владивосток, пр-т 100 лет Владивостоку, 159; приказ № 105/нк от 12.04.2012 г.).

Соискатель Смирнова Полина Алексеевна, 1995 года рождения, работает ассистентом в ФГАОУ ВО «Дальневосточный федеральный университет» (далее ДВФУ).

В 2019 году соискатель окончил магистратуру в ДВФУ.

В 2023 году соискатель окончил аспирантуру при ДВФУ.

Научный руководитель – кандидат химических наук Жидков Максим Евгеньевич, ведущий научный сотрудник молодежной Лаборатории оптимизации биологически активных веществ природного происхождения Департамента химии и материалов Института наукоемких технологий и передовых материалов ДВФУ.

Официальные оппоненты:

Газизов Альмир Сабирович, доктор химических наук, профессор РАН, ведущий научный сотрудник лаборатории элементоорганического синтеза им. А.Н. Пудовика Института органической и физической химии им. А. Е. Арбузова – обособленного структурного подразделения ФГБУН «Федеральный исследовательский центр «Казанский научный центр Российской академии наук» и

Сабуцкий Юрий Евгеньевич, кандидат химических наук, старший научный сотрудник лаборатории органического синтеза природных соединений ТИБОХ ДВО РАН, дали положительные отзывы о диссертации.

Ведущая организация Уфимский университет науки и технологий, г. Уфа, в своем положительном заключении, подписанном Ваклиным Иваном Валентиновичем, д.х.н., профессором, и.о. заведующего кафедрой органической и биоорганической химии и Тухватшиным Вадимом Салаватовичем, к.х.н., доцентом, доцентом кафедры органической и биоорганической химии указали, что по теоретическому уровню, объему проведенных исследований, научной новизне и практической значимости диссертационная работа соответствует требованиям ВАК, в том числе, разделу п.п. 9-14 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 в редакции от 11.09.2021 г., а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 – «органическая химия».

Соискатель имеет 19 опубликованных работ, в том числе 13 по теме диссертации, из них 5 работ опубликованы в рецензируемых научных изданиях, в которых вклад автора является определяющим, среди них наиболее значимые работы:

1. M. E. Zhidkov, P. A. Smirnova, O. A. Tryapkin, A. V. Kantemirov, Y. V. Khudyakova, O. S. Malyarenko, S. P. Ermakova, V. P. Grigorchuk, M. Kaune, G. von Amsberg, S. A. Dyshlovoy. Total syntheses and preliminary biological evaluation of brominated fascaplysin and reticulatine alkaloids and their analogues // Mar. Drugs. - 2019. - Vol. 17. - Iss. 9. - Art. 496.
2. M. E. Zhidkov, P. A. Smirnova, N. E. Grammatikova, E. B. Isakova, A. E. Shchekotikhin, O. N. Styshova, A. A. Klimovich, A. M. Popov. Comparative evaluation of the antibacterial and antitumor activities of marine alkaloid 3,10-dibromofascaplysin // Mar. Drugs. - 2025. - Vol. 23. - Iss. 2. - Art. 68.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы:

1. Заведующий лабораторией материалов и процессов водородной энергетики Физико-технический институт им. А.Ф. Иоффе в.н.с., к.х.н. Попков Вадим Игоревич в своем положительном отзыве спрашивает, какие именно данные использовались для однозначного установления положения заместителей для серии близких по строению бром-, хлор- и *трет*-бутилзамещённых фаскаплизинов, включая региоизомерные производные? Применялись ли двумерные методы ЯМР, высокоразрешающая масс-спектрометрия, рентгеноструктурный анализ или иные

методы, позволяющие исключить альтернативные структурные изомеры? В автореферате недостаточно подробно обсуждены возможный механизм данной трансформации, роль палладиевого катализатора и ограничения по структуре субстратов. Насколько универсален данный подход и какие функциональные группы совместимы с условиями реакции? В автореферате недостаточно обсуждается связь «структура - активность». Полезно было обсудить, какие структурные факторы — положение атомов галогена, планарность системы, заряд молекулы, липофильность или растворимость — оказывают определяющее влияние на цитотоксическое и антибактериальное действие соединений. Для 3,10-дибромфаскаплизина отмечено существенное расхождение значений IC_{50} , полученных разными методами. Как это расхождение учитывалось при выборе соединений-лидеров для дальнейших исследований *in vivo*. 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.

2. Заведующий научно-исследовательской лабораторией органического синтеза Пермского государственного национального исследовательского университета, доцент, к.х.н. Рубцов Александр Евгеньевич в своем положительном отзыве сообщает, что при обсуждении биологической активности местами используются слишком категоричные формулировки. Вывод о том, что различие между МТТ- и ViCell-тестами указывает на преимущественное подавление клеточного метаболизма, желательно формулировать осторожнее, поскольку эти данные не являются самостоятельным доказательством механизма действия. В таблицах привести формулу расчёта индекса селективности. 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.

3. Профессор кафедры бионанотехнологии Кемеровского государственного университета, доцент, д.т.н. Асякина Людмила Константиновна. Отзыв без замечаний.

Выбор официальных оппонентов обосновывается тем, что они являются компетентными специалистами в данной области исследований, что подтверждается их публикациями. Выбор ведущей организации основан на том, что в ней проводятся работы по синтезу органических азотсодержащих соединений и фармакологически активных соединений на основе доступных природных веществ.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований впервые осуществлены синтезы 14-бромретикулатата и 14-бромретикулатина. Для 14-бромретикулатина показано селективное цитотоксическое действие в отношении культуры клеток меланомы человека. Для получения бромзамещённых фаскаплизинов природного происхождения, а также некоторых их изомеров и аналогов был предложен адаптированный вариант известного синтеза фаскаплизина из триптамина и *o*-бромацетофенона. Разработан метод синтеза фаскаплизинов из 1-бензоил- β -карболинов, у которых отсутствует заместитель в положении 2' бензоильного фрагмента, с использованием солей двухвалентного палладия. Показано, что 3,10-дибромфаскаплизин обладает высоким селективным цитотоксическим действием в отношении культуры клеток глиомы крысы С6. Применение 3,10-дибромфаскаплизина на модели глиобластомы крыс значительно увеличивает среднюю продолжительность жизни экспериментальных животных. Установлено, что 3,10-дибромфаскаплизин, а также его синтезированные изомеры и аналоги эффективно подавляют жизнеспособность патогенных грамположительных бактерий, в том числе резистентных. Выявлено, что введение *трет*-бутильной группы вместо атома брома в положение 3 3,10-дибромфаскаплизина усиливает антибактериальные свойства полученного соединения.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что разработанный метод конверсии 1-бензоил- β -карболинов в фаскаплизины, катализируемой солями двухвалентного палладия, позволяет расширить существующие представления о

влиянии природы вводимых фрагментов на ход палладий- катализируемых реакций. Предложено проводить предварительное хелатирование субстрата для обеспечения селективного протекания этих реакций. Была изучена зависимость цитотоксического и антибактериального действия родственных фаскаплизину синтетических соединений от положения заместителей в циклах А и Е.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, разработанный подход к синтезу соединений подгруппы ретикулатина, а также фаскаплизинов из 1-бензоил- β -карболинов, основанный на введении уходящей группы в *орто*-положение бензоильного реактанта, предоставил возможность получить ранее недоступные соединения группы фаскаплизина и исследовать потенциал их биологического действия. Определена высокая антибактериальная активность модифицированных по циклам А и Е аналогов фаскаплизина в отношении грамположительных бактерий, включая антибиотикорезистентные штаммы. Для 3,10-дибромфаскаплизина показана высокая эффективность в отношении некоторых трудно поддающихся терапии онкологических заболеваний в условиях *in vivo*. Представленные в диссертации результаты экспериментов *in vitro* для 3,10-дибромфаскаплизина свидетельствуют о перспективности его применения в комбинированной химиотерапии с известными противоопухолевыми лекарственными препаратами.

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что работа выполнена на высоком экспериментальном уровне с использованием: широкого набора методов тонкого органического синтеза, включающего последние методологические разработки; современных методов анализа смесей соединений и выделения из них индивидуальных соединений; современных методов установления строения полученных соединений. Биологические исследования проведены с использованием стандартизированных методик. Представленные в работе данные известных соединений сопоставимы с ранее опубликованными данными. Выдвигаемые на защиту положения обоснованы и соответствуют сформулированным целям и задачам диссертационной работы.

Личный вклад соискателя заключается в поиске и анализе литературных данных по теме исследования, планировании и выполнении описанных в данной работе экспериментов, если не указано иное, выделении и очистке соединений, а

также в интерпретации полученных результатов. Кроме того, автор принимал непосредственное участие в анализе и обобщении полученных экспериментальных данных, а также в подготовке публикаций на их основе.

Диссертационный совет пришел к выводу, что диссертационная работа Смирновой П.А. представляет собой законченную научно-квалификационную работу, результаты которой имеют теоретическую и практическую значимость для таких областей исследования как органический синтез природных соединений и их производных и медицины. Работа написана автором самостоятельно и содержит новые и актуальные научные результаты. Таким образом, диссертационная работа Смирновой Полины Алексеевны полностью соответствует требованиям ВАК, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук (пункты 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г., № 842), а ее автор достойна присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 – органическая химия.

На заседании 29 сентября 2026 года диссертационный совет принял решение присудить Смирновой П.А. ученую степень кандидата химических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 19 человек, из них 6 докторов наук, участвовавших в заседании, из 24 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за 19, против нет, недействительных бюллетеней нет.

Председатель диссертационного совета

Стоник Валентин Аронович

Ученый секретарь диссертационного совета

Чингизова Екатерина Александровна



29 сентября 2026 г.