

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 24.1.108.03, СОЗДАННОГО
НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО
УЧРЕЖДЕНИЯ НАУКИ ФЕДЕРАЛЬНОГО ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОГО ЦЕНТРА
ПРОБЛЕМ ХИМИЧЕСКОЙ ФИЗИКИ И МЕДИЦИНСКОЙ ХИМИИ РОССИЙСКОЙ
АКАДЕМИИ НАУК МИНИСТЕРСТВА НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ, ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ
КАНДИДАТА НАУК

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 09.06.2026 г., № 5

О присуждении Семакову Алексею Владимировичу, гражданину Российской Федерации,
ученой степени кандидата химических наук.

Диссертация «Модификация антрациклиновых антибиотиков природными сесквитерпеновыми лактонами» по специальности 1.4.16. Медицинская химия (химические науки) принята к защите 03.04.2026 г. (протокол заседания № 3) диссертационным советом 24.1.108.03, созданным на базе Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федерального исследовательского центра проблем химической физики и медицинской химии Российской академии наук (ФИЦ ПХФ и МХ РАН) Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (Минобрнауки России), адрес: 142432, г. Черноголовка Московской обл., просп. Академика Семенова, д. 1 (сайт <https://icp-ras.ru>), в соответствии с приказом Минобрнауки России № 748/нк от 11.04.2023 г.

Соискатель Семаков Алексей Владимирович, 28 августа 1989 года рождения, в 2018 г. окончил аспирантуру Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института физиологически активных веществ Российской академии наук по направлению подготовки 04.06.01. Химические науки, направленность (профиль подготовки) Биоорганическая химия. В настоящее время работает младшим научным сотрудником лаборатории природных соединений структурного подразделения ФИЦ ПХФ и МХ РАН – Института физиологически активных веществ Российской академии наук (ИФАВ РАН).

Диссертация выполнена в ФИЦ ПХФ и МХ РАН (лаборатория природных соединений ИФАВ РАН). Научный руководитель – доктор химических наук Брель Валерий Кузьмич, профессор, главный научный сотрудник лаборатории фосфорорганических соединений Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института

элементоорганических соединений имени А.Н.Несмеянова, по совместительству главный научный сотрудник лаборатории природных соединений ИФАВ РАН.

Официальные оппоненты: Вацадзе Сергей Зурабович, доктор химических наук, профессор РАН, заведующий лабораторией супрамолекулярной химии ФГБУН «Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук»; Мокров Григорий Владимирович, доктор химических наук, руководитель отдела химии лекарственных средств ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация – Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт органической химии имени Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук, г. Новосибирск, – в своем положительном отзыве, подписанном сотрудником лаборатории медицинской химии НИОХ СО РАН Шульц Эльвирой Эдуардовной, доктором химических наук, профессором, главным научным сотрудником, указала, что «работа соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям по действующему «Положению о порядке присуждения ученых степеней»..., а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.16. Медицинская химия».

Соискатель имеет 34 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации: 14 статей в отечественных и иностранных рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК и индексируемых в Web of Science и Scopus, объемом 34.75 печатных листов (включая Supporting Information), и 27 тезисов докладов на конференциях различного уровня. Все работы по теме диссертации соответствуют тематике исследования, их содержание процитировано в тексте диссертации. Авторский вклад составляет 80%, недостоверные сведения об опубликованных соискателем работах отсутствуют.

Наиболее значимые работы по теме диссертации:

1. **Semakov A.V.**, Anikina L.V., Afanasyeva S.V., Pukhov S.A., Klochkov S.G. Synthesis and Antiproliferative Activity of Conjugates of Anthracycline Antibiotics with Sesquiterpene Lactones of the Elecampane // *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*. – 2018. – Vol. 44, Issue 5. – p. 538– 546. DOI: 10.1134/S1068162018040167
2. **Semakov A.V.**, Anikina L.V., Klochkov S.G.. Synthesis and Cytotoxic Activity of the Products of Addition of Thiophenol to Sesquiterpene Lactones // *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*. – 2021. – Vol. 47, Issue 4. – p. 906–917. DOI: 10.1134/S106816202104018X
3. **Semakov A.V.** Low Molecular Weight Modifications of Anthracycline Antibiotics. Part I. Reactions by Amino Group (A Review) // *Reviews and Advances in Chemistry*. – 2024. – Vol. 14, Issue 4. – p. 345-422. DOI: 10.1134/S2634827624600440

На автореферат диссертации поступило 4 отзыва, которые подписали:

1) доктор химических наук Олсуфьева Евгения Николаевна, главный научный сотрудник лаборатории ФГБНУ «Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков им. Г.Ф.Гаузе», – с указанием на неточности в плане единообразия нумерации веществ и использовании термина «острая токсичность»;

2) кандидат химических наук Измествев Евгений Сергеевич, старший научный сотрудник лаборатории медицинской химии Института химии – обособленного подразделения ФГБУН Федерального исследовательского центра «Коми научный центр Уральского отделения Российской академии наук», – с указанием на стилистические неточности и опечатки, предложениями по оформлению автореферата (приведение выходов продуктов реакций на схемах и представление раздела выделения лактонов из растений в виде таблицы), а также вопросом о выходах реакции бромлактонизации в разных условиях;

3) доктор фармацевтических наук Коновалов Дмитрий Алексеевич, профессор кафедры фармацевтической химии и фармакогнозии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет», – с рекомендациями по проверке антиоксидантных свойств полученных конъюгатов антрациклинов с сесквитерпеновыми лактонами, вопросом о причинах случаев малой конверсии в реакции аза-Михаэля между антрациклином и лактоном, а также связью выходов продукта со строением лактона и протеканием побочных реакций; и с замечанием по оформлению работы;

4) кандидат химических наук Миксон Дарья Сергеевна, доцент кафедры технологии химической переработки биомассы дерева ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный лесотехнический университет им. С.М. Кирова» – с вопросом о том, как осуществлялась подготовка сырья для исследования; указанием на опечатки и неудачные формулировки, а также на отсутствие выделенной методической части; и с замечанием по поводу неинформативности первого вывода.

Выбор официальных оппонентов обосновывается близостью исследовательских тематик (направленный органический синтез соединений с определенным видом биологической активности) и их высокой квалификацией в данной области науки, подтверждающейся публикациями в высокорейтинговых научных изданиях. Выбор ведущей организации обосновывается наличием в ее штате специалистов по теме диссертации и общеизвестными достижениями сотрудников в сфере химии природных соединений, в частности терпеноидов.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненной соискателем работы впервые предложен новый подход к созданию гибридных соединений на основе антрациклиновых антибиотиков через прямое *N*-алкилирование их аминогруппы сесквитерпеновыми лактонами с активной экзометиленовой группой; получен широкий круг конъюгатов с антрациклинами как природных, так и модифицированных сесквитерпеновых

лактонов; впервые разработаны следующие экспериментальные методики: синтеза продуктов галогенлактонизации алантовой кислоты – продукта превращения алантолактона, миграции двойной связи в сесквитерпеновых лактонах, препаративного выделения чистых сесквитерпеновых из доступных растительных источников; показана активность неизвестных ранее конъюгатов даунорубицина с сесквитерпеновыми лактонами в отношении клеточных культур опухолевых клеток.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что в рамках взаимосвязи «структура–активность» для ряда антрациклиновых антибиотиков установлено, что при введении *N*-алкильных заместителей активность антрациклинов по отношению к опухолевым клеткам сохраняется, но при этом могут возникать дополнительные положительные эффекты. Обнаружено, что природа сесквитерпенового лактона в конъюгатах с антрациклинами заметно влияет на их активность, даже в случае близких по структуре лактонов, то есть фрагмент лактона не только является объемным липофильным заместителем. Этот факт необходимо учитывать при поиске производного антрациклина, оптимального по эффективности противоопухолевого действия. Экспериментальными методами определены виды растений, коммерчески доступных или предназначенных для выращивания в условиях местного климата, которые можно рассматривать в качестве источников сесквитерпеновых лактонов определенного строения. Кроме того, в литературном обзоре подробно изложены существующие в мире тенденции по химическим модификациям антрациклиновых антибиотиков, представляющие интерес для специалистов в области химии природных соединений.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что исследуемые соединения могут выступать как цитотоксические агенты в терапии онкологических заболеваний. Первичные результаты тестирования, полученные на клеточных культурах, позволяют предположить, что, в отличие от исходных антибиотиков, конъюгаты антрациклинов с сесквитерпеновыми лактонами потенциально обладают более низкой токсичностью для организма. Методы выделения лактонов и впервые предложенные направления их синтетической трансформации могут быть использованы при получении большого ряда аналогичных соединений. Описанные сесквитерпеновые лактоны, в том числе неизвестные ранее, в целом можно рассматривать как перспективные терапевтические агенты с широким спектром активности благодаря их способности выступать в качестве ковалентных ингибиторов ферментов или «строительных блоков» для тонкого органического синтеза.

Оценка достоверности результатов выявила, что экспериментальные данные получены на сертифицированном оборудовании, и показана их воспроизводимость; идея исследования основана на анализе работ, опубликованных в рецензируемых журналах; установлено

качественное совпадение авторских данных со сведениями из независимых источников по данной тематике, в тех случаях, когда такое сравнение являлось обоснованным и необходимым.

Личный вклад соискателя состоит в сборе и обобщении литературных данных по тематике исследования, участии в постановке целей и задач работы, в разработке планов и методик исследования, в непосредственном проведении экспериментов по выделению лактонов, их химической модификации и установлению структуры новых соединений, в самостоятельном анализе и интерпретации данных спектральных методов и результатов биологического тестирования, а также в подготовке статей к печати и апробации материалов диссертации на конференциях разного уровня.

В ходе защиты диссертации были высказаны критические замечания, в том числе по доказательству строения соединений, разделению геометрических изомеров, установлению взаимосвязи «структура – активность» и по механизмам биологического действия синтезированных конъюгатов. Соискатель А.В. Семаков дал обоснованные ответы на все вопросы, содержащиеся в отзывах и заданные в ходе защиты, с использованием собственной аргументации.

На заседании 9 июня 2026 года диссертационный совет постановил: за решение научной задачи, имеющей большое теоретическое и практическое значение для развития перспективного направления медицинской химии, которое относится к области получения и исследования свойств *N*-алкильных производных антрациклиновых антибиотиков, присудить Семакову Алексею Владимировичу ученую степень кандидата химических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 15 человек, из них 7 докторов наук по специальности 1.4.16. Медицинская химия, участвовавших в заседании, из 21 человека, входящих в состав совета, проголосовали: за присуждение ученой степени 15, против 0, недействительных бюллетеней 0.

Председатель
диссертационного совета
академик РАН, д.х.н., профессор

Ученый секретарь
диссертационного совета
к.б.н.



Бачурин Сергей Олегович

09.06.2026 г.