

ОТЗЫВ

научного руководителя на диссертационную работу
Фомича Максима Александровича
«Синтез избирательно дейтерированных полиненасыщенных
жирных кислот и их производных»,
представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук
по специальности 02.00.03 — органическая химия.

Введение атомов дейтерия в соединения, играющие важную биологическую роль или имеющие фармацевтическое действие, представляет несомненный интерес. Данный подход позволяет получать теоретические данные о процессах в организме и моделировать перспективные соединения для дальнейшего использования в терапии. Полиненасыщенные жирные кислоты являются очевидными кандидатами для такого рода исследований, поскольку в них замена атомов протия на дейтерий приводит к заметному повышению устойчивости к процессам окисления.

Диссертационная работа М. А. Фомича, посвященная синтезу жирных кислот с атомами дейтерия в бис-аллильных положениях, а также их производных и конъюгатов, является актуальным исследованием, выполненным в рамках приоритетных направлений научной деятельности в Республике Беларусь.

В работе успешно решена задача разработки методов синтеза избирательно дейтерированных линолевой, линоленовой, арахидоновой и эйкозапентаеновой кислот. Благодаря этим методам лаборатория имеет возможность получать необходимое количество дейтерированных соединений как для внутренних исследований, так и для реализации международного сотрудничества и контрактов. Получаемые соединения представляют интерес для других научных коллективов, в том числе работающих в области биологии и медицины.

Дейтерированные кислоты, описанные в работе соискателя, были получены линейным синтезом через полиацетиленовые промежуточные соединения, поэтому отдельно приходилось решать задачу очистки этих веществ от продуктов избыточного гидрирования и *транс*-изомерных примесей, образующихся на последней стадии синтеза. При помощи оптимизации катализатора гидрирования и хроматографии с использованием нитрата серебра удалось повысить чистоту получаемых соединений до уровня выше 95 %.

11,11-D₂-Линолевая кислота в виде этилового эфира участвовала во II фазе клинических испытаний в США против детской нейроаксональной дистрофии, атаксии Фридрейха и бокового амиотрофического склероза. В диссертации М. А. Фомича исследованы методы превращения этой кислоты в производные с гидрофильными функциональными группами, что потенциально позволяет расширить границы её применения за счёт повышения полярности молекулы.

Особого внимания заслуживает часть работы, которая выполнялась для решения проблемы синтеза конъюгатов жирных кислот с синтетическими олигонуклеотидами. Здесь разработка методов синтеза азидсодержащих олигонуклеотидов, необходимых для дальнейшего введения в реакцию с алкинсодержащими жирными кислотами, неожиданно привела к получению устойчивого амидофосфитного реагента, содержащего азидную группу. Данный реагент оказался устойчивым для практического использования несмотря на то, что ранее его синтез считался принципиально невозможным из-за несовместимости азидной и фосфитной групп.

Наконец, в диссертационной работе М. А. Фомича предложен подход к получению конъюгатов жирных кислот (в том числе дейтерированных) с олигонуклеотидами по реакции азид-алкинового циклоприсоединения, катализируемого медью(I). Тот факт, что за разработку этой же реакции в 2022 году была присуждена Нобелевская премия по химии, не только указывает на актуальность выбранного подхода, но и лишний раз подчёркивает эффективность клик-реакции в решении разнообразных задач. Азид-алкиновое циклоприсоединение ожидаемо хорошо показало себя и в данном применении, но в работе соискателя чётко показано, что даже с учётом универсальности подхода выбор конкретных синтетических структур также имеет большое значение для выхода продукта.

Работа хорошо спланирована и выполнена на высоком методологическом уровне. Синтезированные соединения охарактеризованы необходимыми физико-химическими методами, и их идентичность не вызывает сомнений. В большинстве случаев природные соединения и их дейтерированные аналоги подвергнуты сравнению в биологических испытаниях, результаты которые кратко отражены в работе для иллюстрации. В ряде ситуаций эти результаты позволяют также судить о наличии метки конкретно в том или ином положении соединения.

Практическая значимость работы несомненна, а научная новизна подтверждается опубликованностью и дальнейшей цитируемостью полученных данных. Результаты диссертации вошли в цикл научных работ, включенный в ТОП-10 результатов деятельности ученых НАН Беларуси в области фундаментальных и прикладных исследований за 2016 год.

По результатам диссертационной работы М. А. Фомича опубликовано 10 статей в рецензируемых журналах, тезисы 5 докладов и описание патента на изобретение.

В процессе выполнения работы М. А. Фомич проявил способности к самостоятельному поиску и анализу научной информации, выдвижению и обоснованию научных гипотез, критическому анализу и изложению экспериментальных данных.

Считаю, что диссертация М. А. Фомича «Синтез избирательно дейтерированных полиненасыщенных жирных кислот и их производных» соответствует всем требованиям, предъявляемым Высшей аттестационной комиссией Республики Беларусь.

Ученая степень кандидата химических наук по специальности 02.00.03 — органическая химия может быть присуждена за новые научно обоснованные теоретические и экспериментальные результаты, а именно: разработку новых препаративных методов синтеза избирательно дейтерированных изотопологов линолевой, линоленовой, арахидоновой и эйкозапентаеновой кислот, основанных на полиацетиленовом подходе и позволяющих получать стереоизомерно чистые продукты; синтез ряда новых гидрофильных амидов и сложных эфиров 11,11-D₂-линолевой кислоты; синтез ряда новых фосфатидилхолинов, содержащих дейтерированные жирные кислоты, а также за эффективный подход к синтезу конъюгатов ДНК и РНК с жирными кислотами. В совокупности это вносит существенный вклад в решение важной задачи изучения химии и свойств изотопно-усиленных полиненасыщенных жирных кислот.

Научный руководитель
зав. лабораторией химии биоконъюгатов
Института физико-органической химии
НАН Беларуси, кандидат хим. наук, доцент



В. В. Шманай

