

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 24.1.037.01,

созданного на базе Федерального государственного бюджетного учреждения науки
Института биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова
Российской академии наук (ИБХ РАН),
по диссертации на соискание ученой степени кандидата наук

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 06 апреля 2022 г. № 8

О присуждении **Алферовой Вере Александровне**, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата химических наук.

Диссертация «Структура и антибиотическая активность циклических липопептидов и поликетидов, продуцируемых стрептомицетами» по специальности 1.4.9 – биоорганическая химия принята к защите 27 января 2022 г. (протокол заседания № 1) диссертационным советом 24.1.037.01, созданным на базе Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова Российской академии наук (ИБХ РАН) (адрес: 117997, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 16/10; действует на основании Приказов Минобрнауки России № 75/нк от 15.02.2013 г. и № 561 от 03.06.2021).

Соискатель Алферова Вера Александровна, 12 января 1991 года рождения. В 2012 году соискатель окончила с отличием Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова» по специальности «химия». В настоящий момент работает в должности младшего научного сотрудника в лаборатории химического изучения биологически активных соединений микробного происхождения Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательского института по изысканию новых антибиотиков имени Г.Ф. Гаузе».

Диссертация выполнена в лаборатории химического изучения биологически активных соединений микробного происхождения Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательского института по изысканию новых антибиотиков имени Г.Ф. Гаузе».

Научный руководитель - доктор химических наук Коршун Владимир Аркадьевич, заведующий лабораторией химического изучения биологически активных соединений микробного происхождения Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков им. Г. Ф. Гаузе», заведующий лабораторией молекулярного дизайна и синтеза Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова Российской академии наук».

Официальные оппоненты:

Сухоруков Алексей Юрьевич, доктор химических наук, доцент, заведующий Лабораторией органических и металл-органических азот-кислородных систем Института органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН;

Дубилей Светлана Алексеевна, доктор биологических наук, заведующий Учебной биомедицинской лабораторией автономной некоммерческой образовательной организации высшего образования «Сколковский институт науки и технологий»; заведующий Лабораторией молекулярной генетики микроорганизмов Института биологии гена РАН

дали **положительные** отзывы на диссертацию.

Ведущая организация Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г.Б. Елякова Дальневосточного отделения Российской академии наук в своем **положительном** отзыве, подписанном и.о. зав. лабораторией химии микробных метаболитов к.х.н. Юрченко Антоном Николаевичем, младшим научным сотрудником к.х.н. Журавлевой Олесей Игоревной и утвержденном директором института к.х.н. Дмитренко Павлом Сергеевичем, указала, что диссертация Веры Александровны Алферовой «Структура и антибиотическая активность циклических липопептидов и поликетидов, продуцируемых стрептомицетами» представляет собой законченную научно-квалификационную работу и соответствует всем требованиям «Положения о присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (с изменениями, внесенными Постановлениями Правительства РФ от от 21.04.2016 № 335, от 02.08.2016 № 748, от 29.05.2017 № 650, от 28.08.2017 № 1024, от 01.10.2018 № 1168, от 26.05.2020 № 751, от 20.03.2021 № 426, от 11.09.2021 № 1539), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.9 – биоорганическая химия.

Соискатель имеет 50 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации опубликовано 10 работ, из них 7 работ общим объемом 8 печ.л в рецензируемых научных изданиях, входящих в базы SCOPUS и Web of Science, и 3 патента РФ. В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах. Научные работы, в которые Алферова В.А. внесла основной или существенный вклад:

1. Лапчинская О.А., Катруха Г.С., Гладких Г.С., Куляева В.В., Кудан П.В., Топольян А.П., **Алферова В.А.**, Погожева В.В., Суконников М.А., Рогожин Е.А., Прохоренко И.А., Брылёв В.А., Королёв А.М., Слюндина М.С., Борисов Р.С., Серебрякова М.В., Шувалов М.В., Ксенофонтов А.Л., Стоянова Л.Г., Остерман И.А., Формановский А.А., Ташлицкий В.Н., Баратова, Л.А., Тимофеева А.В., Тюрин, А.П. Исследование антибиотического комплекса ИНА-5812. *Биоорганическая химия* **2016**, 42 (6), 732–740.
2. **Alferova V.A.**, Shuvalov M.V., Suchkova T.A., Proskurin G.V., Aparin I.O., Rogozhin E.A., Novikov R.A., Solyev P.N., Chistov A.A., Ustinov A.V., Tyurin A.P., Korshun V.A. 4-Chloro-L-kynurenine as fluorescent amino acid in natural peptides. *Amino Acids* **2018**, 50 (12), 1697–1705.
3. **Alferova V.A.**, Novikov R.A., Bychkova O.P., Rogozhin E.A., Shuvalov M.V., Prokhorenko I.A., Sadykova V.S., Kulko A.B., Dezhenkova L.G., Stepashkina E.A., Efremov M.A., Sineva O.N., Kudryakova G.Kh., Peregudov A.S., Solyev P.N., Tkachev Y.V., Fedorova G.B., Terekhova L.P., Tyurin A.P., Trenin A.S., Korshun V.A. Astolides A and B, antifungal and cytotoxic naphthoquinone-derived polyol macrolactones from *Streptomyces hygrosopicus*. *Tetrahedron* **2018**, 74 (52), 7442–7449.

4. Tyurin A.P., **Alferova V.A.**, Paramonov A.S., Shuvalov M.V., Malanicheva I.A., Grammatikova N.E., Solyev P.N., Liu S., Sun C., Prokhorenko I.A., Efimenko T.A., Terekhova L.P., Efremenkova O.V., Shenkarev Z.O., Korshun V.A. Crystallomycin revisited after 60 years: aspartocins B and C. *MedChemComm* **2018**, 9 (4), 667–675.
5. **Alferova V.A.**, Shuvalov M.V., Novikov R.A., Trenin A.S., Dezhenkova L.G., Gladkikh E.G., Lapchinskaya O.A., Kulyaeva V.V., Bychkova O.P., Mirchink E.P., Solyev P.N., Kudryakova G.Kh., Korshun V.A., Tyurin A.P. Structure-activity studies of irumamycin type macrolides from *Streptomyces* sp. INA-Ac-5812. *Tetrahedron Letters* **2019**, 60 (21), 1448–1451.
6. **Алферова В.А.**, Шувалов М.В., Коршун В.А., Тюрин А.П. Нафтохиноновые полиольные макролиды из природных источников. *Известия Академии Наук. Серия химическая* **2019** (5), 955–966.
7. Tyurin A.P.*, **Alferova V.A.***, Paramonov A.S., Shuvalov M.V., Kudryakova G.K., Rogozhin E.A., Zhrebker A.Y., Brylev V.A., Chistov A.A., Baranova A.A., Biryukov M.V., Ivanov I.A., Prokhorenko I.A., Grammatikova N.E., Kravchenko T.V., Isakova E.B., Mirchink E.P., Gladkikh E.G., Svirshchevskaya E.V., Mardanov A.V., Beletsky A.V., Kocharovskaya M.V., Kulyaeva V.V., Shashkov A.S., Tsvetkov D.E., Nifantiev, N.E., Apt, A.S., Majorov, K.B., Efimova, S.S., Ravin, N.V., Nikolaev, E.N., Ostroumova O.S., Katrukha G.S., Lapchinskaya O.A., Dontsova O.A., Terekhov S.S., Osterman I.A., Shenkarev Z.O., Korshun V.A. Gausemycins A,B: cyclic lipoglycopeptides from *Streptomyces* sp. *Angewandte Chemie International Edition* **2021**, 60 (34), 18694–18703 *авторы внесли равный вклад в работу.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы:

Отзыв официального оппонента д.б.н. Дубилей Светланы Алексеевны. Отзыв положительный, содержит следующие замечания и вопросы:

Вопросы: 1). Наблюдалось ли в штаммах-продуцентах антибиотиков семейства ирумацина образование эпоксиризованного аналога X14952B или аналога с уменьшенным размером макролактона? 2). Чем может быть обусловлена узкая для мембраноактивного соединения видоспецифичность гауземицина? 3). В чем предполагаемая причина удвоения хроматографических пиков индивидуальных соединений при разделении компонентов комплекса гауземицинов на нормальнофазовой хроматографии (Рис. 62)?

Технические замечания: 1). Хотя работа написана хорошо, тем не менее в тексте остались некоторые опечатки и стилистические шероховатости. Так в тексте часто встречается словосочетание «взаимосвязь структура-активность», которое можно было бы заменить на более привычное «взаимосвязь структуры и активности». Не совсем понятно, что значит словосочетание «санитарные условия» (стр. 10). 2). По каким-то причинам последняя страница диссертации оказалась непрономерованной. 3). При указании измеренных масс ионов аспартоцинов методом ESI-HRMS было бы полезно привести также и расчетные массы соединений.

Отзыв официального оппонента д.б.н. Сухорукова Алексея Юрьевича. Отзыв положительный, содержит следующие замечания и вопросы: 1). Во введении к разделу 2.1 сказано, что антибиотик «кристалломицин» получил свое название благодаря способности кристаллизоваться из этанола. Не проводил ли автор попыток получить монокристаллы, пригодные для PCA, с соединений, входящих в состав «кристалломицина»? 2). При рассмотрении структуры Cryst-2 делается вывод о его идентичности известному липопептиду аспартоцину В, в том числе на основе сравнения их спектров HSQC. Однако,

из наложения полученного и литературного спектров, представленное в Приложении 1, видно несовпадение кросс-пиков в некоторых областях (даже без учета возможного смещения сигналов из-за разных условий съемки). Например, в спектре Cryst-2 присутствует кросс-пик при ~ 2.5 м.д./38 м.д. и ~ 4.1 м.д./40 м.д., которых нет в аспартоцине В. Чем можно объяснить эти несоответствия? 3). Для некоторых из выделенных антибиотиков отмечается зависимость антимикробной активности от наличия ионов кальция (например, для компонентов кристалломицина). Не пытался ли автор снимать ЯМР спектры в присутствии солей кальция, чтобы выявить возможное комплексообразование в этой системе? 4). В ВЭЖХ смеси гауземицинов, показанной на Рисунке 62, пики удваиваются. Автор объясняет это «наличием различных конформеров, взаимопревращение которых затруднено». Данные ЯМР (стр. 118) подтверждают наличие конформеров с похожим соотношением у гауземицина А, однако обменный процесс характеризуется временем 0.1 с. Можно ли при таком малом времени взаимопревращения ожидать разделения конформеров на ВЭЖХ? 5). В гауземицинах А и В не удалось установить конфигурацию стереоцентров в остатках 2-амино-4-гидрокси-4-фенилбутановой кислоты и β -гидроксиглутаминовой кислоты из-за их нестабильности в условиях гидролиза пептидных связей и отсутствием характеристических кросс-пиков в спектрах NOESY. Остаются ли какие-то возможности определить стереоконфигурации этих остатков? Можно ли это сделать биосинтетически путем введения соответствующих аминокислот с заведомо известной абсолютной конфигурацией при культивировании *Streptomyces* sp. ИНА-Ас-5812? 6). В последние годы успешно развивается использование DFT расчетов спектров ЯМР ^{13}C и констант спин-спинового расщепления для установления структуры и стереохимии довольно сложных природных соединений (например, *Acc. Chem. Res.* 2020, 53, 1922). Не рассматривал ли диссертант возможности этого подхода для своих задач? 7). В тексте диссертации стоило больше сказать о спектральных подтверждениях структуры изоирумамицина. В некоторых разделах, посвященных доказательству структуры на основе двумерных спектров ЯМР, графический материал представлен чересчур компактно. Часто обсуждение, представленное на нескольких страницах текста, сопровождается всего одной схемой, состоящей из нескольких блоков. Это осложняет понимание материала, поскольку постоянно необходимо обращаться к рисунку, расположенному несколькими страницами ранее. 8). В тексте диссертации нередки опечатки и некорректные выражения.

Отзыв ведущей организации. Отзыв положительный, содержит технические замечания о неудачном для восприятия выборе сокращений, обозначений и цветов, а также о ряде стилистических ошибок, опечаток и неточностей. Отзыв также содержит вопросы: 1) Не совсем понятно какой смысл вкладывает автор в фразу (с. 65): «Разрешенный по мультиплетности ^{13}C -HSQC спектр позволил различить сигналы групп CH и CH_2 ». Создается впечатление, что здесь использован некий особый вид спектра HSQC, который в отличие от обычного позволил различить сигналы. 2) С. 80. Более современные методы, используемые для исследования депептидов (химическая деградация и дериватизация, ECOSY и J-разрешенный HMBC) позволяют предположить... Остается непонятным использовались ли эти современные методы

автором, так как подробное описание отсутствует. Если не использовались, тогда каким образом эти методы позволяют предположить? 3) На основании чего сделано заключение о *cis*-конфигурации двойной связи в жирнокислотном остатке в соединении 2? По какой причине не приводятся мультиплетности сигналов протонов в таблице 6? 4) Почему спиновые системы M2–M8, M9–M15, а также M18–M29, M30–M43 в астолидах А и В названы изолированными? Неочевидно отсутствие COSY корреляции между протонами метиленовых групп H2-8 /H2-9 и H2-29 /H2-30. Почему для соединения кажущихся изолированных систем не использовали обычный ^1H - ^{13}C НМВС, хотя в таблице соответствующие корреляции приведены? 5) Допущена некоторая небрежность в описании биологической активности. Так остается неясным какой тип активной концентрации (МИК, ИК₅₀) для антифунгальной активности показан в таблице 8? Если МИК, как упоминается и в тексте перед таблицей, то не совсем понятна логика употребления различных единиц измерения для МИК (мкг/мл в тексте, мкМ в таблице). 6) Кроме того, следовало бы объяснить прочерки в отдельных ячейках таблицы 9, а также пустые ячейки в таблице 3 (остается лишь гадать что это означает – отсутствие активности или отсутствие данных об активности). 7) Не указаны места (и источники) выделения штаммов-продуцентов. Единственное указание, приведенное для продуцента астолидов А и В (почва Саратовской области) является слишком неопределенным. 8) Результаты работы с астолидами А и В, проводившейся до автора диссертации, не были опубликованы? Если такие публикации есть, то следовало бы указать соответствующие ссылки. 10) С. 94. «...в молекуле ирумамицина и его аналогов содержится *cis*-двойная связь в положении С4-С5...» При этом в приведенных структурах ирумамицина двойной связи в этом положении нет.

Отзыв на автореферат Лозинской Натальи Александровны, к.х.н., доцента кафедры медицинской химии и тонкого органического синтеза химического факультета Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова. Отзыв положительный, содержит следующие замечания: 1). Излишне усложненные и громоздкие предложения заметно затрудняют восприятие текста. Особенно в тех случаях, когда в тексте присутствуют опечатки или необычные грамматические конструкции (например, стр. 9, 4 абзац, первое предложение; стр. 10, первый абзац после таблицы 2, первое предложение; стр. 20, первый абзац, последнее предложение). 2). Необычность структуры и механизма действия гауземицинов не является достаточным основанием для предположения об оригинальности молекулярной мишени.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается их научными достижениями в области биоорганической и органической химии, близких к тематике работы, которые подтверждены серией их публикаций в ведущих российских и международных журналах. В ведущей организации Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Тихоокеанском институте биоорганической химии им. Г.Б. Елякова Дальневосточного отделения Российской академии наук ведутся работы в области выделения и установления структуры природных соединений. Официальный оппонент Дубилей Светлана Алексеевна является высококлассным специалистом в области молекулярной биологии и обладает большим опытом в исследовании биосинтеза

антибиотиков микробного происхождения. Официальный оппонент Сухоруков Алексей Юрьевич является ведущим специалистом в органической химии и обладает большим опытом структурных исследований органических соединений. Оппоненты и представители ведущей организации обладают большим опытом исследовательской и экспертной работы и высокой квалификацией, которые позволяют им объективно оценить степень научной новизны результатов диссертационной работы, а также ее теоретическую и практическую значимость.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований были обнаружены новые вторичные микробные метаболиты с биологической активностью, установлены их структуры и исследованы физико-химические и биологические свойства. Для пептидных антибиотиков нового семейства, названных гауземицинами, а также для 20-членных антифунгальных макролидов семейства ирумамицина предложены пути биосинтеза на основании *in silico* анализа полногеномного секвенирования штамма-продуцента. Для наиболее перспективных из обнаруженных антибиотиков – липогликопептидов семейства гауземицина – глубоко исследован спектр биологической активности и основные аспекты механизма действия, показано мембраноактивное действие гауземицинов и принципиальное отличие механизма действия и спектра активности от известных аналогов.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что выявленные структуры природных антибиотиков обладают существенной новизной, что вносит вклад в расширение арсенала природных фармакофоров и путей их модификации для создания синтетических и полусинтетических антибиотических агентов методами биоорганической и медицинской химии.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики заключается в том, что разработаны технологии выделения и очистки ряда природных антибиотиков, на которые получено 3 патента на изобретения РФ. Кроме того, определены ключевые аспекты реализации антибиотической активности для ряда структурных семейств антибиотиков, что может служить основой для рационального дизайна лекарственных средств.

Достоверность результатов исследования сомнений не вызывает: исследования проводились с использованием современных научных методов, экспериментальные данные были получены с помощью сертифицированного оборудования, показана воспроизводимость результатов исследования. Доказательство структур выделенных соединений проводилось с помощью полного набора физико-химических методов исследования, экспериментальная часть содержит подробное описание всех методов, в приложениях приведены материалы, позволяющие ознакомиться со спектральными данными и сравнить их с литературными. Обоснованность выводов диссертации базируется на анализе и обобщении результатов проведенных экспериментов и данных литературных источников по разрабатываемым проблемам, выводы диссертации отвечают поставленной цели и задачам исследования.

Личный вклад автора в представленной работе заключается в непосредственном участии в выборе направления научной работы, разработке цели и задач исследования по

теме диссертационной работы. Автором разработаны методы выделения биологически-активных соединений, наработаны природные вещества для изучения их физико-химических характеристик и установления структуры, проанализированы данные по физико-химическим характеристикам веществ (интерпретировал масс-спектры, спектры ЯМР), синтезированы стандарты и флуоресцентные производные аминокислот, проведены фотофизические и спектральные эксперименты, проведены работы по флуоресцентной визуализации морфологии клеток под действием изученных антибиотиков, осуществлен *in silico* анализ данных полногеномного секвенирования штамма-продуцента выделенных соединений, обобщены экспериментальные данные, обоснованы полученные результаты. Алферова В.А. принимала непосредственное активное участие в написании и подготовке к публикации статей и тезисов докладов на научных конференциях по результатам исследования. Кроме того, в работе были использованы экспериментальные данные, полученные в других лабораториях и в рамках научного сотрудничества с другими организациями: культивирование и микробиологическое изучение штаммов-продуцентов проводилось сотрудниками других подразделений ФГБНУ «НИИНА» (Сектор поиска природных соединений, преодолевающих устойчивость бактерий, лаборатория таксономического изучения и коллекции культур микроорганизмов, лаборатория разработки методов поиска биологически активных соединений, лаборатории мутагенеза и селекции продуцентов биологически активных соединений, лаборатория фармакокинетики и фармакодинамики, лаборатория фармакологии и химиотерапии с виварием, лаборатория химической трансформации антибиотиков). Биологическую активность препаратов и механизмы действия антибиотиков изучались также совместно с коллегами из других организаций (МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ, ФГБНУ «ЦНИИТ», ИБХ РАН, Институт цитологии РАН, Сколтех) Данные полногеномного секвенирования предоставлены д.б.н., проф., Равиным Н.В., д.б.н., проф., Мардановым А.В., н.с. Белецким А.В. (ФИЦ Биотехнологии РАН) и проанализированы совместно с к.х.н., н.с. Тереховым С.С. (ИБХ РАН). Спектры ЯМР регистрировались к.х.н. с.н.с. Парамоновым А.С. и д.ф.-м.н. г.н.с. Шенкаревым З.О. (ИБХ РАН), к.х.н. с.н.с. Новиковым Р.А. и Ткачевым Я.В. (ИМБ РАН). Данные масс-спектрометрических исследований предоставлены коллегами из ИБМ РАН, Сколтеха, ИБХ РАН, МГУ им. М.В. Ломоносова.

В ходе защиты диссертации существенных критических замечаний высказано не было. Были заданы следующие уточняющие вопросы:

- 1) Какими методами и подходы применяются для установления стереоконфигурации природных соединений?
- 2) Исходя из опыта изучения антибиотиков, какие механизмы действия могут быть предпочтительны для предотвращения формирования резистентности микроорганизмов?
- 3) Можно ли выделить структурный мотив или фармакофор в структуре гауземицинов, ключевой для их антибиотической активности?

- 4) В докладе приводится подробный анализ основных генов биосинтетических кластеров изученных соединений, анализировали ли дополнительные ферменты, участвующие в модификации выделенных соединений?

Соискатель Алферова В.А. ответила на задаваемые ей в ходе заседания вопросы и привела собственную аргументацию:

- 1) Наиболее информативным является получение данных рентгеноструктурного анализа изучаемых веществ, однако кристаллизация сложных природных соединений может представлять существенные сложности. В этой работе для установления абсолютных конфигураций аминокислот в пептидных антибиотиках применяли метод полного гидролиза с хиральной дериватизацией, а для макролидных – анализ данных ЯМР и кластеров биосинтеза.
- 2) Выявление механизма действия, полностью исключаящего формирование резистентности, является маловероятным в связи с высокой изменчивостью микроорганизмов и способностью адаптироваться к любым негативным воздействиям. Тем не менее, возможно выявление привилегированных мишеней, менее подверженных изменчивости, а также разработка препаратов, подавляющих сразу несколько процессов жизнедеятельности бактерий. Литературным примером такого антибиотика является циклопептид тейксобактин.
- 3) В связи с высокой степенью структурной новизны гауземицинов, выявить ключевой фармакофорный фрагмент в их структуре на основании аналогии с литературными данными не удалось.
- 4) Проводился анализ всех ферментов, входящих в биосинтетические генные кластеры, предположительно вовлеченные в биосинтез выделенных антибиотиков гауземцина и ирумацина, они также содержат ряд особенностей.

Исходя из вышеизложенного, диссертационный совет заключает, что диссертация Алферовой В.А. является законченной научно-квалификационной работой, результаты которой вносят существенный вклад в изучение антибиотиков природного происхождения, что является важным для развития исследований в области биоорганической и медицинской химии. Работа написана автором самостоятельно и содержит новые и актуальные научные результаты. Таким образом, диссертационная работа Алферовой Веры Александровны «Структура и антибиотическая активность циклических липопептидов и поликетидов, продуцируемых стрептомицетами», представленная на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.9. – Биоорганическая химия, соответствует всем требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям «Положением о присуждении ученых степеней», утвержденном Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 с изменениями Постановлений Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 г. № 335; 02.08.2016 г. № 748; 29.05.2017 г. № 650; 20.03.2021 г. № 426; 11.09.2021 №1539.

На заседании 06 апреля 2022 г. диссертационный совет принял решение за решение научной задачи по идентификации природных соединений с антибиотической

