

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 (ДОКТОРА) НАУК

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 15.10.2024.№ 6

О присуждении **Иванчиной Наталье Владимировне**, гражданке РФ, ученой степени доктора химических наук.

Диссертация «Полярные стероиды морских звезд: структура, биологическая активность и биосинтез» по специальности 1.4.9 – «биоорганическая химия» принята к защите «04» июля 2024, протокол № 3, 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 Иванчина Наталья Владимировна, 1971 года рождения, работает в должности заведующей лабораторией химии морских природных соединений ТИБОХ ДВО РАН.

Диссертацию на соискание ученой степени кандидата химических наук «Выделение и установление строения полигидроксистероидов и гликозидов полигидроксистероидов из морских звезд» защитила в 2000 году в диссертационном совете, созданном на базе ТИБОХ ДВО РАН. Диссертация выполнена в лаборатории химии морских природных соединений ТИБОХ ДВО РАН.

Научный консультант – академик РАН Стоник Валентин Аронович, доктор химических наук, профессор, научный руководитель ТИБОХ ДВО РАН.

Официальные оппоненты:

Усов Анатолий Иванович, доктор химических наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, Институт органической химии имени Н.Д. Зелинского РАН, главный научный сотрудник лаборатории химии гликоконъюгатов,

Невинский Георгий Александрович, доктор химических наук, профессор, Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, главный научный сотрудник, заведующий лабораторией ферментов репарации и

Булгаков Виктор Павлович, член-корреспондент РАН, доктор биологических наук, Федеральный научный центр биоразнообразия наземной биоты Восточной Азии ДВО РАН, руководитель подразделения, главный научный сотрудник лаборатории биоинженерии, дали положительные отзывы о диссертации.

Ведущая организация Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН, г. Новосибирск, в своем положительном заключении, подписанном Харитоновым Юрием Викторовичем, доктором химических наук, ведущим научным сотрудником, заведующим лабораторией медицинской химии Отдела медицинской химии НИОХ СО РАН, указала, что диссертационная работа Иванчиной Н.В. представляет собой завершенную научно-исследовательскую работу, выполненную на актуальную тему. По объему и качеству проведенных экспериментов, по научной новизне и практической значимости диссертация соответствует критериям, изложенным в пп. 9-14 "Положения о присуждении ученых степеней", утвержденного постановлением правительства РФ № 842 от 24 сентября 2013 г. (в редакции от 20.03.2021), а ее автор – Иванчина Наталья Владимировна, достойна присвоения ученой степени доктора химических наук по специальности 1.4.9 – биоорганическая химия.

Соискатель имеет 133 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации 42 работы, опубликованные в рецензируемых научных изданиях, в которых вклад автора является определяющим, среди них наиболее значимые работы:

1. **Ivanchina N.V.**, Kicha A.A., Malyarenko T.V., Kalinovsky A.I., Dmitrenok P.S., Stonik V.A. Biosynthesis of polar steroids from the Far Eastern starfish *Patiria (=Asterina) pectinifera*. Cholesterol and cholesterol sulfate are converted into polyhydroxylated sterols and monoglycoside asterosaponin P₁ in feeding experiments // *Steroids*. 2013. V. 78, P. 1183–1191.
2. Kicha A.A., Kalinovsky A.I., Malyarenko T.V., Malyarenko O.S., Ermakova S.P., Popov R.S., Stonik V.A., **Ivanchina N.V.** Disulfated ophiuroid type steroids from the Far Eastern starfish *Pteraster marsippus* and their cytotoxic activity on the models of 2D and 3D cultures // *Mar. Drugs*. 2022. V. 20, Art. 164[1–18].

На диссертацию и автореферат поступили отзывы:

1. Отзыв заведующего лабораторией клеточной биологии Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича (г. Москва), член-корр. РАН Ярыгина Константина Никитича. Отзыв без замечаний.
2. Отзыв ведущего научного сотрудника лаборатории сравнительной биохимии Национального центра морской биологии им. А.В. Жирмунского ДВО РАН (г. Владивосток), д.б.н. Светашева Василия Ивановича. В отзыве содержится замечание: В работе отсутствует, или оно не отражено в реферате, обсуждение хемотаксономического значения исследованных веществ.
3. Отзыв зав. кафедрой органической химии Санкт-Петербургского государственного технологического института, профессора, д.х.н. Петрова Михаила Львовича и ведущего научного сотрудника кафедры органической химии Санкт-Петербургского государственного технологического института (г. Санкт-Петербург), к.х.н. Певзнера Леонида Марковича. Авторы считают, что описание строения индивидуальных соединений, выделенных из разных видов морских звезд смазало общую химическую картину. Соискателю следовало сделать акцент на сопоставлении сходных по строению структур соединений, выделенных из разных источников. Описание процедур выделения и излишняя детализация установления строения выделенных продуктов оказались в ущерб графической стороне дела. Рисунки оказались очень мелкими, строение боковой цепи, оторванной от основного фрагмента молекулы, читается с трудом. Структура моносахаридного звена в гликозидах на страницах 18, 24, 28 дополнена условным текстовым обозначением, что также излишне. Приведенные на рисунках названия стероидов дублированы в тексте, на схеме можно было бы ограничиться номерами, а структурные формулы сделать крупнее.
4. Отзыв заведующего лабораторией химии стероидов Института биоорганической химии НАН Беларуси (г. Минск, Беларусь), академика НАН Беларуси д.х.н. Хрипача Владимира Александровича. Отзыв без замечаний.
5. Отзыв директора Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН (г. Новосибирск), д.х.н., доцента Коваля Владимира Васильевича. Отзыв без замечаний.
6. Отзыв главного научного сотрудника, заведующего лабораторией лиганд-рецепторных взаимодействий Института биоорганической химии им. академик

Ю.А. Овчинникова и М.М. Шемякина РАН (г. Москва) д.х.н. Кашеверова Игоря Евгеньевича который в качестве единственного замечания отметил отсутствие в автореферате данных о наличии в литературе данных о биологической активности для ранее изученных стероидов, для понимания фармакологического потенциала описанных в данной работе новых полярных стероидных соединений.

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 изучению структур и биологической активности низкомолекулярных веществ природного происхождения и их синтетических аналогов.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований: разработаны подходы к выделению и установлению строения большой серии из 196-ти полярных стероидов морских звезд. Впервые были изучены составы фракций полярных стероидов 18-ти ранее не исследованных видов или популяций морских звезд, в результате выделено 90 новых индивидуальных соединений и установлены их полные химические структуры. Найдены стероиды с редкими и уникальными структурными фрагментами, включая соединения с ранее не описанными агликонами и углеводными цепями, которые не встречались прежде в гликозидах морских звезд. Предложены новые подходы к исследованию путей биосинтеза полярных стероидов морских звезд, включая анализ метаболомных профилей полярных стероидов и аквариальные эксперименты с использованием предшественников, меченных стабильными изотопами. Доказана перспективность использования полярных стероидов морских звезд в качестве противоопухолевых, иммуномодулирующих и нейропротекторных средств.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что полностью доказаны структуры большого числа новых полярных стероидов морских звезд, включая 90 новых соединений. В результате значительно расширены данные о структурном разнообразии и биологической активности этих метаболитов. Выявлены пути биосинтеза полигидроксилированных стероидов и астеросапонинов. Экспериментально подтвержден биосинтез

полигидроксилированных стероидов из пищевых стероидов предшественников. Применительно к проблематике диссертации эффективно использованы современные хроматографические и физико-химические методы. Раскрыты особенности состава метаболитических профилей полярных стероидов исследованных видов морских звезд и их возможная связь, обусловленная различными типами питания. Для большинства выделенных стероидов изучена биологическая активность и высказаны предположения о взаимосвязях особенностей их структур с проявляемой активностью.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что для каждого вида морских звезд были разработаны и внедрены методики выделения индивидуальных стероидных метаболитов, что может быть применено при наработке целевых соединений. Были определены спектральные характеристики для каждого из полученных веществ, что может быть использовано при анализе структур подобных молекул исследователями, работающими в смежных областях наук. Был создан новый, ранее не применявшийся для метаболитов морских звезд подход к экспериментальному выявлению основных путей биосинтеза этих соединений на основе аквариальных экспериментов с предшественниками, мечеными стабильными изотопами. Представлены данные о взаимосвязи «структура – биологическая активность» и выявлены молекулы, перспективные для дальнейшего изучения их противоопухолевой, иммуномодулирующей и нейропротекторной активностей.

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что работа выполнена на высоком экспериментальном уровне с использованием современного оборудования и широкого спектра физико-химических методов, включая 1D и 2D спектроскопию ЯМР, масс-спектрометрию высокого разрешения и тандемную масс-спектрометрию, а также разнообразные химические методы. Достоверность полученных результатов обеспечивается использованием взаимодополняющих методов исследования и воспроизводимостью полученных результатов. Теоретические предположения о возможных путях биосинтеза полярных стероидов морских звезд основываются на комплексном анализе литературных и экспериментально полученных данных.

Выводы обоснованы и соответствуют целям и задачам, сформулированным в работе.

Личный вклад соискателя состоит в самостоятельном планировании и непосредственном участии в получении большинства описанных в работе экспериментальных данных; в обработке, анализе и интерпретации результатов, полученных как лично соискателем, так и под его руководством; в апробации результатов и подготовке публикаций по выполненной работе.

Диссертационный совет пришел к выводу, что диссертационная работа Иванчиной Н.В. как по объему выполненной работы, так и по новизне и значимости полученных результатов, представляет собой завершенное фундаментально-прикладное исследование, значительно расширяющее и систематизирующие знания о структурном разнообразии, биосинтезе и биологической активности полярных стероидов морских звезд. Исследование выполнено на высоком научном и экспериментальном уровне и отвечает всем требованиям ВАК, предъявляемым к докторским диссертациям (пункты 9-14 «Положения о присуждении учёных степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842), а её автор, Иванчина Наталья Владимировна, заслуживает присуждения искомой степени доктора химических наук по специальности 1.4.9 – Биоорганическая химия.

На заседании 15 октября 2024 г. диссертационный совет принял решение присудить Иванчиной Н.В. ученую степень доктора химических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 17 человек, из них 7 докторов наук, участвовавших в заседании, из 23 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за 17 , против нет, недействительных бюллетеней нет.

Заместитель председателя диссертационного совета

Ануфриев Виктор Филиппович

Ученый секретарь диссертационного совета

Чингизова Екатерина Александровна

15 октября 2024 г.

