ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Захаренко Виктора Михайловича
«Исследование структуры и биологической активности сфинголипидов и других низкомолекулярных биорегуляторов морских звезд»,
представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.9 – Биоорганическая химия

Морские беспозвоночные, и в первую очередь иглокожие, по праву считаются одним из наиболее щедрых источников низкомолекулярных биорегуляторов с необычной структурой. Сфинголипиды и гликозиды полигидроксистероидов морских звезд заметно отличаются от аналогов из наземных организмов, а интерес к сфинголипидам как к участникам нейровоспалительных процессов, онкогенеза и иммунного ответа в последние годы только растет. При этом химический состав многих видов морских звезд до сих пор остается неизученным. Поэтому работа В.М. Захаренко, посвященная выделению, установлению строения и изучению биологической активности метаболитов двух малоисследованных видов – *Leptasterias polaris acervata* и *Ceramaster patagonicus* – несомненно актуальна.

Объем выполненной работы впечатляет. Диссертант выделил 22 индивидуальных соединения и хроматографически неразделимую смесь двух церамидов, причем 16 соединений (8 сфинголипидов, 4 стероидолипида и 4 гликозида полигидроксистероидов) оказались новыми. Особо хочется отметить структурную новизну полученных веществ. Это Δ9-сфингозиновое С22-основание нормального типа, ранее известное для морских звезд лишь в одном соединении; 2-гидроксижирные кислоты С14 и С15, которые редко встречаются в сфинголипидах иглокожих; не описанные ранее для морских звезд Δ9 С21–С23 фитосфингозиновые основания изо-типа и С22 сфингозиновое основание антеизо-типа. Это также редкие 26-О-ацильные конъюгаты (25S)-5α-холестан-3β,6β,15α,16β,26-пентаола с моно- и диеновыми жирными кислотами и, наконец, церамастерозид В, содержащий 3-О-метил-4-О-сульфо-β-D-глюкопиранозу, впервые обнаруженную в природных гликозидах иглокожих.

Структуры установлены на высоком современном уровне. Автор грамотно сочетает одно- и двумерную спектроскопию ЯМР (COSY, HSQC, HMBC, ROESY), масс-спектрометрию высокого разрешения и тандемную масс-спектрометрию в режимах регистрации положительных и отрицательных ионов, ИК-спектроскопию и поляриметрию с классическими химическими подходами: кислотным гидролизом, метанолизом, получением МЭЖК и ДМОЗ-производных с последующим ГЖХ-МС анализом, определением абсолютной конфигурации моносахаридов через производные (R)-(–)-2-октанола. Аргументация отнесений сигналов и выбора конфигураций в автореферате изложена последовательно и убедительно, что говорит о хорошей экспериментальной школе диссертанта и глубоком понимании им структурного анализа природных соединений.

Ценно, что работа не ограничивается химией. Для значительной части выделенных веществ получен содержательный биологический материал: ингибирование уреазы цереброзидами 1–4 с ИК50 6,85–8,08 мкМ, что эффективнее тиомочевины; кардиопротекторное действие в моделях гипоксии и TNF-α-индуцированного воспаления, связанное со снижением уровня АФК, восстановлением митохондриального потенциала и подавлением транскрипционной активности NF-κB; селективное подавление колониеобразования клеток трижды негативного рака молочной железы MDA-MB-231 сфинголипидами из *C. patagonicus*, сопоставимое с доксорубицином; антимиграционная активность стероидолипида 15; способность церамастерозидов модулировать ЛПС-индуцированную активацию микроглии, снижая продукцию NO и перекисное окисление липидов. Эти результаты задают понятные направления для дальнейших фармакологических исследований.

Результаты работы прошли хорошую апробацию на всероссийских и международных конференциях и опубликованы в 5 статьях в рецензируемых журналах из перечня ВАК (в том числе в *Marine Drugs* и *Journal of Natural Medicines*, индексируемых Scopus и Web of Science), одной статье, индексируемой РИНЦ, и 6 тезисах докладов. Положения, выносимые на защиту, и выводы обоснованы и полностью отражают полученные результаты.

В порядке дискуссии хотелось бы задать диссертанту несколько вопросов:

1. Абсолютная конфигурация (2S,3R) сфингозиновых оснований в цереброзидах 1, 2 и 8 установлена по аналогии, путем сравнения спектральных данных с астериацереброзидом G и цереброзидами из *C. patagonicus*, а конфигурация С-24 в агликоне церамастерозида Е (21) осталась неустановленной (24ξ). Рассматривал ли автор возможность независимо подтвердить эти отнесения, например методом Мошера, по спектрам КД подходящих производных или с помощью квантово-химического расчета хиральнооптических свойств? Что, на его взгляд, мешает определить конфигурацию С-24 в соединении 21?
2. Как диссертант оценивает происхождение необычных изо- и антеизо-разветвленных длинноцепочечных оснований и жирных кислот с нечетным числом атомов углерода? Можно ли связывать их с вкладом симбиотических бактерий или с пищевым рационом глубоководной *C. patagonicus*? И какую физиологическую роль могут играть в организме морской звезды стероидолипиды 14–17: это запасная или транспортная форма полигидроксистероидов либо биосинтетические предшественники гликозидов?
3. Для цереброзидов 1–3 в модели TNF-α-индуцированного воспаления отмечена эффективность, не зависящая от концентрации, а для соединения 4 – концентрационно-зависимая. Как автор объясняет

такое различие при близком строении этих молекул? Можно ли уже сейчас, хотя бы предварительно, сформулировать закономерности «структура – активность», связывающие длину жирнокислотного остатка и тип основания с наблюдаемыми эффектами?

К сугубо редакционным моментам можно отнести единичные опечатки и неточности, которые легко устранить. Так, в выводах 4 и 6 соединение 15 названо «…-26-ил-11′Z-октадеканоатом», тогда как в основном тексте автореферата оно верно описано как 11′Z-октадеценоат. В выводе 5 в названии остатка ксилопиранозы пропущен локант («3-О-метил-4-О-сульфо-…»). Встречаются и опечатки: «цитропротекторную», «свидетельствуют». Эти мелочи никак не влияют на общее очень благоприятное впечатление от работы, а заданные вопросы отражают лишь живой интерес к ней.

Судя по автореферату, диссертационная работа Захаренко Виктора Михайловича «Исследование структуры и биологической активности сфинголипидов и других низкомолекулярных биорегуляторов морских звезд» является законченной научно-квалификационной работой, выполненной на высоком экспериментальном и теоретическом уровне. Она содержит решение актуальной научной задачи, имеющей существенное значение для биоорганической химии и химии морских природных соединений. По актуальности, научной новизне, объему и достоверности полученных результатов, а также их практической значимости работа соответствует требованиям пп. 9–14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (в действующей редакции), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Захаренко Виктор Михайлович, безусловно заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.9 – Биоорганическая химия.

Мацишина Наталия Валериевна

доктор биологических наук (1.5.14 – Энтомология»,
Ведущий научный сотрудник лаборатории селекционно-генетических исследований полевых культур ФГБНУ «ФНЦ агробиотехнологий Дальнего Востока им. А.К. Чайки»
692539, Россия, Приморский край, г. Уссурийск, пос. Тимирязевский, ул. Воложенина, 30
mnathalie134@gmail.com

Подпись Мацишиной Н.В. заверяю
ученый секретарь ФГБНУ «ФНЦ агробиотехнологий Дальнего Востока им. А.К. Чайки», канд.с.-х.наук

Иншакова Светлана Николаевна

27.10.2026 г.

Я, Мацишина Наталия Валериевна, даю согласие на включение своих персональных данных в документы, связанные с работой диссертационного совета 24.1.213.01, и их дальнейшую обработку.