ОТЗЫВ

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

Диссертационная работа В.М. Захаренко посвящена поиску, выделению, установлению химического строения и комплексной оценке биологической активности *in vitro* низкомолекулярных метаболитов (сфинголипидов, стероидолипидов и сульфатированных стероидных гликозидов) двух видов дальневосточных морских звезд – *Leptasterias polaris acervata* и *Ceramaster patagonicus*.

Тема работы, безусловно, актуальна: поиск и выделение уникальных по своей структуре молекул из морских гидробионтов является одним из приоритетных направлений современной биоорганической химии и фармакологии. Обнаружение новых веществ с выраженным кардиопротекторным, цитостатическим, антиоксидантным и нейропротекторным действием открывает весомые перспективы для расширения арсенала потенциальных лекарственных препаратов, в том числе для терапии онкологических, нейродегенеративных и сердечно-сосудистых заболеваний.

Автореферат оформлен в полном соответствии с требованиями, предъявляемыми ВАК РФ, присутствуют все обязательные разделы. Работа базируется на солидном заделе Лаборатории химии морских природных соединений ТИБОХ ДВО РАН, выполнена на высоком научно-методическом уровне, что свидетельствует о признании значимости темы на институциональном уровне.

Работа последовательно решает четыре поставленные задачи:

1. Экстракция и индивидуальное выделение метаболитов из двух видов морских звезд с помощью классических и современных хроматографических методов (включая ВЭЖХ на различных полупрепаративных колонках).
2. Установление структуры новых соединений с определением абсолютной стереохимии асимметрических центров.
3. Идентификация структуры ранее известных соединений, обнаруженных в данных объектах.
4. Исследование широкого спектра биологической активности (цитотоксической, кардиопротекторной, антипролиферативной, противомикробной, нейропротекторной) выделенных веществ *in vitro*.

Такая логика построения работы – от первичного сбора биоматериала и тотального скрининга фракций к прецизионному физико-химическому анализу молекул и последующему фармакологическому подтверждению их эффектов – методологически выдержана и полностью соответствует современным международным стандартам. Всего автором было выделено 22 индивидуальных соединения, из которых 16 являются новыми, и одна хроматографически неразделимая смесь.

Комплексность применённых методов: спектроскопия ЯМР 1D/2D, масс-спектрометрия высокого разрешения, ИК- и УФ-спектроскопия, поляриметрия и направленный химический гидролиз заслуживает исключительно высокой оценки и обеспечивает надежную достоверность сделанных выводов.

Достоинства работы:

1) Впервые выполнен систематический прецизионный скрининг метаболома морских звезд *Leptasterias polaris acervata* и *Ceramaster patagonicus*, существенно расширивший представления о химическом биоразнообразии иглокожих.

2) Из *L. polaris acervata* выделены новые уникальные глюкоцереброзиды (лептастериацереброзиды A и B), содержащие крайне редко встречающееся в природе Δ^9-сфингозиновое основание нормального типа.

3) Из *C. patagonicus* выделены 4 новых стероидолипида (редкие конъюгаты полигидроксистероидов с длинноцепочечными жирными кислотами) и 4 новых сульфатированных гликозида (церамастерозиды A, B, D, E), в углеводной части которых впервые для иглокожих обнаружен остаток 3-O-метил-4-O-сульфо-β-D-глюкопиранозы.

4) Биологическая активность надежно подтверждена на различных клеточных тест-системах *in vitro*: установлена селективная цитотоксичность сфинголипидов против трижды негативного рака молочной железы MDA-MB-231, доказано блокирование NF-*k*-B-зависимого пути при кардиопротекции, выявлен выраженный нейропротекторный и антиоксидантный потенциал церамастерозидов на микроглии SIM-A9.

5) Результаты работы апробированы на 6 российских и международных конференциях. Основное содержание работы в полной мере отражено в 6 статьях, опубликованных в рецензируемых научных журналах, из них 5 входят в перечень ВАК, включая 4 публикации в высокорейтинговых международных изданиях, индексируемых в базах данных Scopus и Web of Science, и 1 – в базе данных РИНЦ, а также в 6 тезисах докладов.

Наряду с несомненными достоинствами работы, необходимо отметить ряд замечаний, часть из которых носит дискуссионный и уточняющий характер:

1. В разделе биологической активности указано, что лептастериацереброзиды 1–4 продемонстрировали высокую способность ингибировать уреазу в бесклеточном тесте ($ИК_{50}$ 6,85–8,08 мкМ), и автор предлагает использовать их в качестве ингибиторов уреазы в почве для оптимизации азотных удобрений. Однако данные соединения выделяются из труднодоступных морских звезд Охотского моря и

Берингова пролива в миллиграммовых количествах (например, лептастериацереброзида А получено всего 2,0 мг). Подобное прикладное предложение выглядит экономически и технологически необоснованным без упоминания возможности их химического или биотехнологического синтеза.

2. В тексте автореферата встречаются единичные технические опечатки в формулах. Например, расхождение в названии ЖК остатка для соединения 15: в разделе 3 указан «11′Z-октадеценоат», а в Выводе 4 – «11′Z-октадеканоат».

3. Рассматривалась ли автором возможность проведения полусинтетических модификаций или полного химического синтеза наиболее активных лептастериацереброзидов (в частности, соединения 1, проявившего прямой кардиопротекторный эффект), учитывая крайне малый выход природных соединений из биомассы и их потенциальную фармакологическую ценность?

4. В автореферате указано, что отнесение изученных моносахаридных остатков сульфатированных гликозидов церамастерозидов (18, 19, 20) к D-ряду было сделано «по аналогии с сопутствующими гликозидами данного вида», а не путем прямого ГЖХ-анализа хиральных производных (как это было выполнено для цереброзидов). Чем вызвана невозможность или нецелесообразность проведения прямого инструментального подтверждения абсолютной конфигурации углеводных цепей в данном случае?

Отмеченные замечания и вопросы носят преимущественно частный или дискуссионный характер и не снижают общую высокую оценку диссертационного исследования. Работа В.М. Захаренко является завершенным, методологически цельным и фундаментально значимым исследованием, выполненным на стыке биоорганической химии, хроматографии природных соединений и молекулярной фармакологии.

Считаю, что диссертационная работа «Исследование структуры и биологической активности сфинголипидов и других низкомолекулярных биорегуляторов морских звезд» полностью соответствует требованиям, предъявляемым ВАК РФ к диссертациям на соискание учёной степени кандидата наук, а её автор, Захаренко Виктор Михайлович, безусловно заслуживает присуждения искомой учёной степени кандидата химических наук по специальности 1.4.9 – Биоорганическая химия.

Кандидат биологических наук (1.5.14 – Энтомология»), 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
o.eyvazova@gmail.com

Собко Ольга Абдулалиевна



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

Иншакова Светлана Николаевна

09.11.2026 г.

Даю разрешение на размещение данного отзыва в открытом доступе

Собко О.А.
09.11.2026 г.