

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Печинского Станислава Витальевича на тему «Теоретическое и экспериментальное обоснование модификации структуры некоторых ксантофиллов и флавоноидов путем энзимного синтеза», представленной на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук по специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия

За последние 15 лет концепция «озеленения» химического синтеза, как правило, реализуется на двух основных направлениях:

- 1) снижение или устранение токсических примесей в целевом продукте;
- 2) минимизация загрязнения окружающей среды.

При этом в решении общих, охватывающих оба эти направления, вопросов значительную пользу может принести использование каталитических, в частности, биокаталитических методов, в том числе и за счет достижения большей селективности реакций, в частности, их регио- и стереоселективности.

В нашей стране, однако, исследования по биокаталитическому синтезу активно ведутся лишь применительно к получению экологичного топлива из растительных источников, тогда как для получения новых биологически активных соединений и на их основе фармацевтических субстанций биокаталитический подход практически не разрабатывается, несмотря на всю важность движения в этом направлении, отвечающему требованиям экологии. С учетом этого, можно констатировать, что тематика диссертационной работы Печинского С.В., ориентированная на применение методов зеленой химии к функционализации природных соединений двух типов, ксантофиллов и флавоноидов, безусловно, остроактуальна, как, впрочем, актуальна она и в чисто познавательном отношении. Что, собственно, очень убедительно следует из обстоятельного и логично построенного, предшествующего изложению собственных результатов автора, литературного обзора. Последний свидетельствует и о хорошей способности автора к систематизации и анализу литературных данных с самых общих позиций, и изложению результатов такого анализа хорошим научным языком.

В работе Печинского С.В. исследован биокаталитический подход к структурной модификации, практически важных, с точки зрения их наличия в пищевых продуктах и широкого спектра биологической активности, представителей природных антиоксидантов двух указанных групп. А именно, трансформации имеющихся в ксантофиллах и флавоноидах их функциональных,

конкретно, гидроксильных групп в ацил- или ароилоксигруппы посредством реакции этерификации, катализируемой одним из типов иммобилизованных энзимов, иммобилизованной грибковой липазой NovoZim 435. Проведенные исследования имеют очевидный интерес с точки зрения разработки выходов на полусинтетические аналоги соединений указанных типов, обладающие улучшенным спектром фармакологической активности.

Биокаталитический характер исследовавшихся автором реакций позволил использовать в них в качестве ацилирующих реагентов такие малоактивные, но зато экологически наиболее приемлемые их представители, как карбоновые кислоты. Более того, благодаря эффективности биокатализа, продукты, отвечающие модификации функциональных групп, удается получать еще и в достаточно мягких температурных условиях. А последнее, безотносительно к тому, является ли процесс био- или просто каталитическим или же вообще некаталитическим, как правило, уже само по себе служит весьма важным фактором и повышения селективности химических и биохимических реакций и предотвращения их термической деградации, при их зачастую имеющей место малой стабильности, к примеру, из-за легко протекающей изомеризации.

Энзимно-каталитический подход и его развитие важны и в силу специфики природных соединений, поскольку нередко обеспечивает высокую энантио-, региоселективность, а также сохранение конфигурации центров, обеспечивающих геометрическую изомерию природных молекул. Что весьма важно с прикладной точки зрения, поскольку изомерные формы природных соединений часто сильно различаются по своим фармакологическим свойствам и токсикологическим характеристикам.

Представленный автореферат работы, на взгляд автора отзыва, отражает ее несколько нетрадиционную структуру, возможно обычно используемую в диссертационных работах по специальностям 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия. Нетрадиционную, в смысле отсутствия общего раздела (главы) работы, именуемого Обсуждение полученных результатов. Это, впрочем, особенно не влияет на восприятие представленного материала. Работа начинается с обстоятельного, судя по его диссертационному варианту, литературного обзора, содержащего критический анализ имеющихся данных по тематике диссертации. Сделана оценка текущего состояния и достижений в рассмотренной области, касающейся биокатализа. Это позволило автору убедительно обосновать актуальность тематики собственной работы, прежде всего с прикладной, но далеко

не только лишь, точки зрения. В результате по результатам проведенного анализа был выработан ясный план по проведению теоретических и практических исследований в выбранной для области.

Экспериментальной части работы Печинского С.В. предшествует ее теоретическая часть с обоснованием, с помощью методов *in silico*, выбора в качестве субстратов для структурной модификации представителей двух базовых классов природных соединений – ксантофиллов и флавоноидов, а в качестве типа их целевой модификации – этерификацию их гидроксильных групп. При этом выбор этерифицирующих ацильных остатков был сделан на основании данных молекулярного докинга для отобранных субстратов с разными типами О-ацильных групп в составе сложноэфирных. В этом плане можно отметить реализацию автором мишень-ориентированного подхода к молекулярному дизайну биологически активных структур. В дальнейших разделах, автор работы, Печинский С.В., подтверждает теоретические выкладки экспериментально, путем биосинтеза сложных эфиров астаксантина, лютеина и зеаксантина, 19 из которых получены впервые, а также сложных эфиров флавоноидов нарингенина, кверцетина, гесперетина, мирицетина, 17 из которых были синтезированы диссертантом впервые. Интересным представляется предложенный автором способ получения субстанций лютеина и зеаксантина в форме *all-trans*-изомеров. Необходимо отметить, что синтетическая часть работы также содержит теоретически значимый раздел, а именно построение математической модели синтеза сложных эфиров ксантофиллов и флавоноидов. Обе предложенные автором модели при определенных условиях могут способствовать внедрению оригинальных схем энзимного синтеза в производственные условия. Диссертант логично завершает свои исследования экспериментом по определению антиоксидантной активности полученных эфиров (эксперимент проведен *in vitro*), результат которого сравнивает с собственным прогнозом *in silico*. С доказательством возможности ее усиления в результате исследуемой им модификации функциональной ОН-группы природных соединений. Прирост такой активности обнаружен для ряда полученных полусинтетических структур не впечатляющий. Но думается это только одна сторона дела, поскольку реальная активность, проявляемая *in vivo*, определяется и массой других факторов и, например, сродством к молекулам-переносчикам, что автор и отмечает по результатам компьютерного прогноза биоактивности. Хотя, конечно, влияние антиоксидантов на опухоли, как известно, неоднозначное, прежде всего в силу

возможности их парадоксальной прооксидантроной активности. К тому же у полученных соединений могут быть напрямую не связанные именно с антиоксидантной виды активности, которые вполне возможно могут оказаться куда более значимыми. К примеру, для флавоноидов, поскольку их класс обладает удивительно широким спектром биоактивности, потенциалом мультитаргетного действия, обеспечивающего возможность одновременно влиять в благоприятном направлении на не одну, а сразу на две или даже несколько биомишеней, обеспечивающих развитие и поддержание того или иного заболевания.

Отметим широкое использование автором наиболее информативных, применительно к решаемым им задачам биосинтеза, современных методов исследования, ЯМР и ВЭЖХ, делающее полученные биосинтетические результаты достоверными.

Полученные в ходе выполнения диссертационного исследования Печинского С.В. результаты позволили диссертанту сформулировать рекомендации для их внедрения в научную работу, фармацевтическую практику и учебный процесс.

Эти результаты используются в научной работе ФГБНУ «Всероссийский институт лекарственных и ароматических растений», кафедры фармакологии и фармации Института НМФО ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России, в научной и учебной работе кафедры органической химии ФГБОУ ВО «Северо-Осетинский государственный университет имени Коста Левановича Хетагурова», кафедр органической химии и фармацевтической химии ФГБОУ ВО «Пятигорский медико-фармацевтический институт» – филиала ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России.

Основные положения диссертации отражены в 18 публикациях, из них 11 – в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ, получено 5 патентов РФ. Особо стоит отметить, что наличие по тематике выполненной работы указанных патентов убедительно подтверждает прикладную значимость и новизну полученных результатов проведенных исследований.

Результаты работы неоднократно обсуждены на международных конференциях.

В плане оформления автореферат диссертации каких-либо замечаний не вызывает. Критических замечаний по работе нет.

По результатам анализа представленного автореферата можно сделать вывод, что диссертационная работа Печинского Станислава Витальевича на тему

«Теоретическое и экспериментальное обоснование модификации структуры некоторых ксантофиллов и флавоноидов путем энзимного синтеза» представляет собой самостоятельное законченное научное исследование, выполненное по актуальной проблеме современной фармацевтической химии, которое полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г. (в ред. постановления Правительства РФ от 16.10.2024 № 1382), предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор – Печинский Станислав Витальевич – заслуживает присуждения ученой степени доктора фармацевтических наук по специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Главный научный сотрудник
научно-исследовательского института
физической и органической химии
федерального государственного
автономного образовательного учреждения
высшего образования «Южный федеральный университет»
доктор химических наук по специальности (02.00.03 Органическая химия)

Морковник Анатолий Савельевич
344090, г. Ростов-на-Дону, пр. Стачки, 194/2,
e-mail: asmorkovnik@sfnedu.ru,
тел.: +7 (863) 218-40-00, доб.11553

Федеральное государственное автономное
образовательное учреждение высшего образования
«ЮЖНЫЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»

Личную подпись

Морковника АС

ЗАВЕРЕНО:

Начальник сектора

Васильева Н.С.

20 10 2025 г.

Согласен на сбор, обработку, хранение и размещение в сети «Интернет» моих персональных данных (в соответствии с требованиями Приказа Минобрнауки России № 662 от 01.07.2015 г.), необходимых для работы диссертационного совета 21.2.061.06.