

8	№ 1230/02-23-98
листов	22 09 20 25
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)	
Адрес: 125080, Москва, Сеченовский бульвар, д. 13, стр. 1	
Тел./факс: +7(495) 783-80-00	

ОТЗЫВ

официального оппонента, заведующего кафедрой химии федерального государственного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), доктора фармацевтических наук, профессора Нестеровой Ольги Владимировны по 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

1. Актуальность выполненного исследования

В настоящее время базовые принципы «зеленой химии» и высокоэффективные каталитические системы все чаще используются в фармацевтической отрасли.

Главным преимуществом энзимного катализа в фармацевтическом синтезе является энантиселективность, а, следовательно, и высокая энантиомерная чистота целевого продукта, что существенно с точки зрения безопасности и эффективности лекарственного средства.

Биокатализ позволяет получать синтезируемые соединения преимущественно в одной изомерной форме, а принципиальное преимущество биокатализа – минимизация стадий синтеза и минимальные затраты на дополнительную очистку, делают его перспективным для фармацевтического производства.

Очевидно, что широкое практическое внедрение биокатализа требует разработки научно-обоснованных подходов и матриц для промышленного трансфера этих прогрессивных технологий.

Следует признать, что биокатализ в области фармацевтического синтеза в нашей стране развит не в полной мере. В связи с этим научное направление разрабатываемое диссертантом можно считать **актуальным**.

2. Новизна исследования и полученных результатов, их достоверность

Используя, методы *in silico*, соискатель теоретически обосновал возможность химической модификации структуры некоторых ксантофиллов и флавоноидов. Автор предложил математическую модель ферментативного синтеза сложных эфиров производных каротиноидов, разработал способ ферментативного синтеза сложных эфиров астаксантина, лютеина и зеаксантина, им синтезировано 21 производное ксантофиллов, 19 из которых, получены впервые.

Предложена математическая модель ферментативного синтеза сложных эфиров флавоноидов и способ получения их сложных эфиров. Всего диссертантом получено 22 сложных эфира нарингенина, кверцетина, гесперетина, мирицетина, 17 из которых синтезированы впервые. Печинский С.В. впервые провел региоселективный синтез сложных эфиров кверцетина и мирицетина.

Экспериментом *in vitro* при взаимодействии с радикал-катионами ABTS^{•+} подтверждена антиоксидантная активность синтезированных сложных эфиров лютеина, зеаксантина, астаксантина, нарингенина, кверцетина, гесперетина, мирицетина и выявлены соединения-лидеры.

Научная новизна исследования подтверждается пятью патентами РФ.

Достоверность полученных результатов обеспечивается использованием химических, физико-химических, математических методов, методов компьютерного моделирования *in silico*, что позволило получить воспроизводимые и достоверные результаты. Все данные обработаны математически и являются статистически достоверными.

3. Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций подтверждается значительным экспериментальным материалом, полученным с

использованием современных химических, физико-химических, математических методов, методов компьютерного моделирования *in silico*, методов *in vitro*. Научные положения, выводы и рекомендации согласуются с данными литературы и с общетеоретическими положениями современной фармацевтической науки.

4. Значимость для науки и практики результатов диссертации, возможные конкретные пути их использования

Методами *in silico* автором проведено теоретическое обоснование возможности химической модификации структуры природных биологически активных соединений путем получения сложных эфиров на примере некоторых каротиноидов и флавоноидов.

Разработанные и оптимизированные математические модели ферментативного синтеза сложных эфиров лютеина, зеаксантина, астаксантина, нарингенина, кверцетина, гесперетина, мирицетина позволят провести масштабирование предложенных схем синтеза и их адаптацию к производственным условиям.

Обобщенность и системность подхода к ферментативному синтезу сложных эфиров на примере изученных соединений позволяет использовать предложенные автором условия для синтеза сложных эфиров других представителей ксантофиллов и флавоноидов.

Разработанный способ ферментативного синтеза субстанций лютеина и зеаксантина в форме *all-trans*-изомеров демонстрирует принципиальную возможность получения соединений в виде только одной геометрической формы и может быть использован для синтеза других соединений, которым присуще наличие геометрических изомеров.

Сравнительный анализ результатов антиоксидантной активности, полученных методом *in vitro* и методами *in silico* с определением влияния введенных ацильных фрагментов в молекулы синтезированных сложных эфиров, дополняет уже имеющиеся данные по взаимосвязи структура-активность в ряду ксантофиллов и флавоноидов.

5. Оценка содержания диссертации

Диссертация структурирована традиционно и включает введение, список использованных сокращений, главу 1 (обзор литературы); главу 2 (объекты, материалы, методы исследования); 4 главы собственных исследований; общее заключение; список литературы (389 источников, из которых 344 иностранных), приложения. Работа иллюстрирована 83 рисунками и 14 таблицами.

Введение имеет все необходимые разделы.

Глава 1 «Современные принципы, перспективы направленного синтеза и модификации лекарственных средств» – литературный обзор, в котором критически рассматриваются проблемы разработки современных препаратов, преимущества и недостатки биокатализа в фармацевтической промышленности, а также использование определенных ферментов в фармацевтическом производстве. Обзор литературы заканчивается заключением.

Глава 2 – «Объекты, материалы и методы исследования» имеет стереотипную структуру изложения. Объекты, материалы, методы и методики отражены достаточно подробно. Раздел представлен полно и завершается дизайном исследования.

В Главе 3 – «Теоретическое обоснование отбора кандидатов для стереоселективного синтеза субстанций и химической модификации природных соединений» автор теоретически, используя методы *in silico*, аргументирует выбор исходных молекул для модификации: из ксантофиллов – это лютеин, зеаксантин и астаксантин, а также флавоноиды кверцетин, мирицетин, нарингенин, гесперетин. Теоретически обосновывает перечень из 11 органических кислот различной структуры для ацилирования ксантофиллов и флавоноидов.

Глава 4 – «Экспериментальное обоснование энзимного синтеза производных каротиноидов» представляет детальное описание результатов эксперимента, проведенного для выбора оптимальных условий энзимного синтеза сложных эфиров каротиноидов, и его обсуждение. Автором была разработана методика и реализован энзимный синтез эфиров астаксантина, лютеина и

зеаксантина, что позволяет получить целевые продукты с высокой степенью чистоты. В этой главе также приводятся данные по идентификации сложных эфиров астаксантина, лютеина и зеаксантина с использованием методами ЯМР и масс-спектрометрии, что позволяет подтвердить структуру полученных продуктов и доказать их высокую чистоту. Отдельный подраздел главы содержит обсуждение результатов хемоэнзимного синтеза *all-trans*-изомеров лютеина и зеаксантина. В заключении к данной главе автор делает выводы и формулирует значимость и перспективы дальнейших исследований в этом направлении.

Глава 5 – «Синтез сложных эфиров флавоноидов с использованием биокатализаторов» посвящена синтезу сложных эфиров флавоноидов с использованием биокатализаторов. В данном разделе диссертант продемонстрировал экспериментальное решение вопросов биокаталитического синтеза производных нарингенина, кверцетина, гесперетина и мирицетина. Особое внимание следует обратить на то, что, как в эксперименте с каротиноидами, для теоретического решения поставленных задач автор предложил математическую модель, которая может быть полезна для промышленного трансфера разработанных схем синтеза. Глава 5 заканчивается заключением.

Глава 6 – «Определение антиоксидантной активности синтезированных сложных эфиров каротиноидов и флавоноидов *in vitro* при взаимодействии с радикал-катионами ABTS^{•+}» содержит обсуждение и результаты изучения антиоксидантной активности синтезированных сложных эфиров методом *in vitro*, которые подтвердили предварительный теоретический прогноз диссертанта по видам фармакологической активности синтезированных сложных эфиров. Учитывая полученные данные, автор конкретизирует закономерности взаимосвязи структура/активность для синтезированных производных ксантофиллов или флавоноидов и выбирает соединения-лидеры.

Диссертационная работа завершается общим заключением, имеет список литературы и приложения.

Работа характеризуется смысловым единством теоретических прогнозов, гипотез, экспериментальных результатов и выводов, а также демонстрирует возможности дальнейшего развития научного направления, выбранного диссертантом.

По материалам диссертации опубликовано 18 печатных работ, включая 11 статей, опубликованных в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК РФ. Получено 5 патентов РФ.

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

Отмечая общую положительную оценку диссертационной работы С.В. Печинского, возник ряд вопросов уточняющего характера:

1. В Главе 3 изложен материал по прогнозу биологической активности сложных эфиров ксантофиллов методом молекулярного докинга. Для этого Вы использовали программу ArgusLab. Использовали Вы какие-нибудь другие программы для докинга и проводили ли сравнение результатов, полученных с использованием нескольких программ. В чем преимущество использованной Вами программы?
2. Для синтеза сложных эфиров соединений обоих изученных классов соединений в качестве биокатализатора Вы использовали липазу – новозим 435. Поясните, почему Вы остановили свой выбор именно на этом энзиме и возможно ли использовать для фармацевтического синтеза другие биокатализаторы?
3. И в случае синтеза сложных эфиров ксантофиллов (глава 4), и при синтезе производных флавоноидов (глава 3) Вы проводили подтверждение структуры полученных соединений методом ЯМР, в частности, ^1H ЯМР и ^{13}C ЯМР.

Проводилось ли Вами определение подлинности синтезированных соединений ¹⁷O ЯМР методом?

4. В разделе «Перспективные направления использования результатов диссертационного исследования» Вы перечислили возможные пути использования результатов диссертационного исследования. Могли бы Вы более четко пояснить, в чем перспектива применения энзимов именно при получении синтетических лекарственных средств, и какие на сегодняшний день имеются примеры не научного изучения, а практического использования биокатализа в фармацевтической синтезе.

5.

6. Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Автореферат полностью отражает содержание диссертационной работы, соответствует ее основным положениям и выводам, отвечает всем формальным требованиям, предъявляемым к автореферату диссертации на соискание ученой степени доктора наук.

7. Заключение о соответствии диссертации критериям «Положения о присуждении ученых степеней»

Таким образом, диссертационная работа Печинского Станислава Витальевича на тему: «Теоретическое и экспериментальное обоснование модификации структуры некоторых ксантофиллов и флавоноидов путем энзимного синтеза», представленная на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук по специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия, является завершенной научной квалификационной работой, в которой содержится решение крупной научной проблемы современной фармацевтической химии по изучению энзимного синтеза на примере некоторых природных ксантофиллов и флавоноидов.

По актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов диссертационная работа Печинского

Станислава Витальевича соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (в ред. постановления Правительства РФ от 16.10.2024 № 1382), предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора фармацевтических наук по специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Официальный оппонент

заведующий кафедрой химии
федерального государственного
автономного образовательного
учреждения высшего образования
«Первый Московской
государственный медицинский
университет имени И.М. Сеченова»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации
(Сеченовский Университет)
119991, Российская Федерация,
г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8. стр. 2,
nesterova_o_v@staff.sechenov.ru,
8 (499) 165-37-36
доктор фармацевтических наук
(15.00.02 – фармацевтическая химия,
фармакогнозия),
профессор

Нестерова Ольга Владимировна



С отзывом ознакомлен 22.09.2025