

Отзыв

на автореферат диссертационной работы Лужанина Владимира Геннадьевича на тему: «Методология поиска перспективных лекарственных кандидатов на основе индивидуальных веществ растительного происхождения», представленной в диссертационный совет 21.2.063.01, созданный на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук по научной специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия

В настоящее время поиск новых лекарственных средств на основе биологически активных веществ растений традиционно является актуальным направлением фармацевтических исследований и разработок. Известно, что природные источники биологически активных молекул отличаются более высоким химическим разнообразием по сравнению с веществами синтетического и биотехнологического происхождения, что в сочетании с современными методами физико-химического анализа, возможностями осуществления компьютерного прогноза фармакологической активности *in silico* отдельных молекул и развитием методов исследования *in vitro* обеспечивает основу для направленного поиска биологически активных комплексов и индивидуальных соединений растительного происхождения.

Наряду с многокомпонентными экстракционными фитопрепаратами и лекарственным растительным сырьем, на отечественном фармацевтическом рынке также присутствуют высокоочищенные препараты и препараты на основе индивидуальных веществ, однако доля последних двух незначительна, что обусловлено высокой трудоемкостью их выделения и очистки. Выделение индивидуальных соединений из суммарных экстрактов с последующим прогнозированием их активности методом *in silico* и подтверждением в экспериментах *in vitro* позволяет осуществить эффективный скрининг перспективных молекул, сократить время и средства для определения молекулярных мишеней, механизмов действия, достоверно оценить фармакокинетические параметры и их потенциальную токсичность

Таким образом, с учетом требований современных надлежащих фармацевтических практик, актуальной задачей современной фармации является поиск новых лекарственных кандидатов на основе индивидуальных соединений растительного происхождения, что позволяет проводить фармацевтическую разработку лекарственных средств с высокой степенью доказательности. С учетом вышеизложенного, логически вытекает и цель диссертационной работы Лужанина В.Г. - разработка методологии поиска перспективных лекарственных кандидатов путем алгоритмизации процессов выделения и изучения индивидуальных веществ из растительного сырья.

В результате проведенных исследований Лужаниным В.Г. впервые предложена методология поиска потенциальных лекарственных кандидатов на основе индивидуальных веществ растительного происхождения. Автором из сырья исследуемых растений (*Iris lacteal*, *Solidago Canadensis*, *Rubus chamaemorus*, *Ononis arvensis*, *Empetrum nigrum*) впервые выделены и идентифицированы в общей сложности 38 индивидуальных веществ, 8 из которых являются новыми природными соединениями. Выделение индивидуальных соединений диссертант осуществлял методами колоночной хроматографии и препаративной ВЭЖХ, текущий анализ химического состава фракций проводился автором методами ВЭТСХ и ВЭЖХ с ультрафиолетовым детектором. Установление структуры выделенных соединений проведено методами спектроскопии ядерного магнитного резонанса и масс-спектрометрии высокого разрешения.

Диссертантом впервые исследовано влияние суммарных экстрактов и растворов индивидуальных соединений, выделенных из надземных частей *Empetrum nigrum*, *Iris lactea*, *Ononis arvensis*, *Solidago canadensis* и листьев *Rubus chamaemorus*, в сравнении с референтными веществами (гепарином натрия, ацетилсалициловой кислотой, пентоксифиллином) на систему гемостаза человека (процессы коагуляции, активации и агрегации тромбоцитов плазмы донорской крови) в условиях *in vitro* и установлены соединения-лидеры для последующей фармацевтической разработки.

Научная новизна диссертационного исследования Лужанина В.Г. подтверждена также 4 патентами РФ на изобретение и свидетельством о государственной регистрации программы для ЭВМ.

Теоретическая и практическая значимость работы Лужанина В.Г. заключаются в том, что результаты экспериментальных исследований позволили автору разработать базовый алгоритм и сформулировать основные принципы поиска потенциальных лекарственных кандидатов на основе индивидуальных веществ растительного происхождения, что обеспечивает переход от традиционного изучения лекарственного растительного сырья как лекарственного средства, к изучению лекарственного растительного сырья как источника биологически активных молекул. Также результаты исследований фармакологической активности *in vitro* на моделях системы гемостаза организма человека показали преимущественную эффективность индивидуальных веществ над их суммой в виде экстракта или эквимольных смесей. Результаты изучения индивидуальных веществ позволяют рассматривать их в качестве потенциальных лекарственных кандидатов и формулировать актуальные научно-практические задачи по разработке новых методик стандартизации лекарственного растительного сырья по содержанию индивидуальных веществ, разработке промышленных регламентов по культивированию и заготовке лекарственного растительного сырья для направленного увеличения содержания в нем целевых веществ, разработке промышленных регламентов по выделению индивидуальных

соединений из растительного сырья, методик их химического воспроизведения и модификации.

Важно подчеркнуть, что автором разработаны 38 паспортов субстанций для выделенных индивидуальных соединений, которые содержат физико-химические характеристики веществ и данные компьютерного прогноза их фармакологической активности, что позволило сформировать реестр индивидуальных веществ фенольной природы. В результате экспериментов по скринингу фармакологической активности из 38 выделенных индивидуальных соединений определены 4 наиболее перспективных лекарственных кандидата с целью последующей фармацевтической разработки средств для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы. Методика выделения из растительного сырья индивидуальных веществ, обладающих лекарственным потенциалом и относящихся к производным бибензила, 9,10-дигидрофенантрена и дигидрохалконов, внедрена в учебный процесс ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России, а разработанная методология поиска перспективных лекарственных кандидатов на основе индивидуальных веществ растительного происхождения внедрена в научный процесс ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России. Кроме того, алгоритм выбора перспективных для фармацевтической разработки молекул и их сочетаний на основе анализа результатов прогностического моделирования внедрен в производство АО «Фармпроект».

Следовательно, методология исследования Лужанина В.Г. заключается в выделении индивидуальных веществ из изучаемого сырья, установлении их химической структуры, фармакологическом скрининге методами *in silico* и *in vitro*, отборе наиболее перспективных для последующей фармацевтической разработки кандидатов-лидеров.

Важно подчеркнуть, что по теме диссертационной работы опубликовано 36 научных работ, в том числе 13 статей в журналах, входящих в Перечень рецензируемых научных журналов и изданий для опубликования основных научных результатов диссертаций, рекомендованный ВАК Минобрнауки России, а также 5 статей, индексируемых в наукометрической базе данных Scopus. Получены 4 патента Российской Федерации на изобретение и свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ.

В диссертации решена важная научная проблема, заключающаяся в разработке новых подходов к выделению индивидуальных соединений из растительного сырья, оценке их вклада в фармакологическую активность суммарных экстрактов, оптимизации процессов разработки новых фитопрепаратов.

Таким образом, анализ автореферата показал, что диссертационная работа Лужанина Владимира Геннадьевича на тему: «Методология поиска перспективных лекарственных кандидатов на основе индивидуальных веществ растительного происхождения», представленная на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук по научной специальности

3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия, по актуальности, уровню методологии, научной новизне, теоретической и практической значимости полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (в редакции Постановлений Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 г. № 335, от 02.08.2016 г. № 748, от 29.05.2017 г. № 650, от 28.08.2017 г. № 1024, от 01.10.2018 г. № 1168, от 20.03.2021 г. № 426, от 11.09.2021 г. № 1539, от 26.09.2022 г. № 1690, от 26.01.2023 г. № 101, от 18.03.2023 г. № 415, от 26.10.2023 г. № 1786, от 25.01.2024 г. № 62), предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор, Лужанин Владимир Геннадьевич, заслуживает присуждения ученой степени доктора фармацевтических наук по научной специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Профессор кафедры фармакогнозии
с ботаникой и основами фитотерапии
федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования
«Самарский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
доктор фармацевтических наук
(15.00.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия),
профессор

Авдеева Елена Владимировна

« 08 » апреля 2024 г.

федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования «Самарский
государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Адрес: 443099, Российская Федерация, Самарская область, г. Самара,
ул. Чапаевская, 89
Тел.: Тел.: +7 (846) 374-10-04, доб. 4578.
e-mail: info@samsmu.ru

