

## Отзыв

### на автореферат диссертации

**Лужанина Владимира Геннадьевича на тему: «Методология поиска перспективных лекарственных кандидатов на основе индивидуальных веществ растительного происхождения», представленной на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук по научной специальности**

### **3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия**

В настоящее время, несмотря на широкий ассортимент синтетических лекарственных средств, фармацевтический рынок фитопрепаратов постоянно расширяется. Актуальным современным направлением является направленный поиск потенциальных лекарственных кандидатов в природном сырье, который обеспечивается предварительным изучением обширных литературных данных, сочетанным с использованием различных прогностических моделей *in silico*, использованием масс-спектрометрии в анализе экстрактов для установления их химического состава и определения целевых веществ для выделения. Такой подход позволяет существенно оптимизировать скрининговые исследования, изучая весь спектр вторичных метаболитов растений.

Диссертационное исследование Лужанина В.Г. посвящено поиску перспективных лекарственных растений, которые могут служить источниками фармакологически активных индивидуальных веществ. Исходя из положений, сформулированных в автореферате, можно заключить, что структура работы выстроена последовательно и логично. Автореферат диссертации содержит все необходимые разделы и характеризуется четкостью формулировок цели, задач и результатов.

Для исследования были выбраны 5 объектов, не имеющих филогенетических связей между собой. Научная новизна проведенного исследования не вызывает сомнений, т.к. для всех вышеуказанных объектов ранее были проведены общие фитохимические исследования (преимущественно по основным группам соединений), а также несистемные исследования некоторых видов фармакологической активности их суммарных экстрактов. Методология, положенная в основу данного исследования, предполагает целенаправленное выделение индивидуальных соединений и установление их химической структуры, построение теоретически обоснованных прогностических моделей фармакологической активности данных структур с помощью искусственного интеллекта (*in silico*) с последующим фармакологическим скринингом *in vitro*. Данный

подход позволяет обосновать выбор наиболее перспективных кандидатов для последующей фармацевтической разработки.

К наиболее важным результатам диссертации, имеющим элементы научной новизны, можно отнести следующие:

1. Впервые предложена методология поиска потенциальных лекарственных кандидатов на основе индивидуальных веществ растительного происхождения.

2. Из исследуемых растений (*Iris lactea*, *Rubus chamaemorus*, *Solidago canadensis*, *Ononis arvensis* и *Empetrum nigrum*) впервые выделены и идентифицированы 38 индивидуальных соединений, 8 из которых являются новыми природными.

3. Впервые проведено сочетанное (Way2Drug + SwissPredict) компьютерное моделирование и осуществлен прогноз фармакологической активности *in silico* 38 выделенных индивидуальных соединений.

4. 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 в условиях *in vitro* и установлены соединения-лидеры.

5. Впервые изучено взаимное влияние соединений-лидеров при эквимольном смешении на фармакологическую активность на моделях системы гемостаза организма человека *in vitro*.

Данные положения являются не только результатами, обладающими научной новизной, но и имеющими значение для практической фармации. Результаты диссертационного исследования внедрены в работу АО «Фармпроект» (г. Санкт-Петербург) и ООО «Тенториум», а также в учебный и научный процесс ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России (г. Пермь) и ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России (г. Санкт-Петербург).

Основные положения диссертационной работы опубликованы в 36 научных работах, из них 13 работ – в журналах, включенных в перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованный ВАК Минобрнауки России, и 5 статей в журналах, индексируемых в наукометрической базе данных Scopus. Результаты работы достаточно полно обсуждены на конференциях различного уровня.

По результатам исследований получены 4 патента Российской Федерации на изобретение и свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ.

При прочтении автореферата возникли вопросы и замечания:

1) Чем обусловлен выбор сырьевой части (листья) и фазы заготовки (ф. плодоношения) для *Rubus chamaemorus*. Для остальных четырех объектов исследования в качестве сырьевой части использовали всю надземную часть, которую заготавливали в период цветения.

2) Чем обусловлено использование в качестве экстрагента целевых групп БАС этилового спирта 80 и 96 %. Проводились ли исследования других растворителей для данных объектов?

3) На с. 12 автореферата автор утверждает, что фармакологический скрининг современными методами *in silico* и традиционными методами *in vitro* является более релевантным и воспроизводимым по сравнению с методами *in vivo*. Но недостатком первых двух методов является отсутствие полной гомеостатической системы организма.

4) Предложенная методология разработки фитопрепаратов может быть применима к любым объектам? Известно, что БАС некоторых лекарственных растений не проявляют выраженных фармакологических свойств в изолированном из суммарного экстракта состоянии. Примером может служить валериана лекарственная, которая проявляет седативные свойства только в виде экстракта или в нативном сырье.

5) Возможно ли с помощью программ компьютерного моделирования (Way2Drug, SwissPredict) прогнозирование синергитических, антагонистических и токсических эффектов?

6) Имеются опечатки (с. 12, 16) и стилистические ошибки.

Данные вопросы и замечания имеют уточняющий характер, не снижают научной и практической значимости диссертационной работы.

В диссертации решена важная научная проблема, заключающаяся в разработке универсального подхода к изучению индивидуальных веществ природного происхождения.

Анализ автореферата показал, что диссертационное исследование Лужанина Владимира Геннадьевича на тему: «Методология поиска перспективных лекарственных кандидатов на основе индивидуальных веществ растительного происхождения» представляет собой самостоятельное законченное научное исследование и 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 её автор, Лужанин Владимир Геннадьевич, заслуживает присуждения учёной степени доктора фармацевтических наук по научной специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Согласна 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 21.2.063.01.

Заведующий кафедрой фармацевтической химии  
федерального государственного бюджетного  
образовательного учреждения высшего  
образования «Новосибирский государственный  
медицинский университет» Министерства  
здравоохранения Российской Федерации,  
доктор фармацевтических наук  
(14.04.02 – фармацевтическая химия,  
фармакогнозия), профессор

Ивановская Елена Алексеевна

«03» июня 2024 г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
630091, Российская Федерация, Сибирский федеральный округ, Новосибирская область, г.Новосибирск, Красный проспект, 52  
Телефон: +7 (383) 226-98-11,  
Электронная почта: el-ivanovskaya@yandex.ru

