

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

Природные источники биологически активных веществ отличаются высоким химическим разнообразием относительно веществ 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. Важными факторами, определяющими приоритет изучения лекарственного растительного сырья, являются доступность, биоразнообразие и возобновляемость природных ресурсов Российской Федерации, а также значительный объем накопленных знаний в области фармакогнозии, фитомедицины и этнофармакологии.

Разработка новых фитопрепаратов сопряжена с целым рядом трудностей и проблем. Для суммарных экстракционных препаратов необходимо устанавливать группы биологически активных веществ, проявляющих основное терапевтическое действие, и разрабатывать для них методики стандартизации, а наличие соэкстрактивных веществ в полной мере снижает степень выраженности их фармакологического эффекта. Кроме того, установление фармакологической мишени и механизма действия лекарственного препарата растительного происхождения, представляющего собой сумму действующих веществ, крайне затруднительно и является в настоящее время существенным ограничивающим фактором современной лекарственной разработки.

Диссертационная работа В.Г.Лужанина посвящена решению чрезвычайно актуальной проблемы – выделению индивидуальных соединений из суммарных экстрактов с последующим прогнозированием их активности методом *in silico* и подтверждением в экспериментах *in vitro*, что позволит осуществить эффективный скрининг перспективных молекул, сократить время и средства для определения молекулярных мишеней, механизмов действия, достоверно оценить фармакокинетические параметры и их потенциальную токсичность. Все выше сказанное поможет проводить фармацевтическую разработку лекарственных средств с высокой степенью доказательности.

Автором впервые предложена методология поиска потенциальных лекарственных кандидатов на основе индивидуальных веществ растительного происхождения. Впервые из травы *Iris lactea* Pall. препаративно выделены 8 производных С-гликозидов флавоноидов (из них 4 новых природных соединения), 1 производное ксантона; из травы *Solidago canadensis* L. выделены 4 производных флавоноидов; из листьев *Rubus chamaemorus* L. выделены 3 производных гликозидов глюкоуроновых кислот, 2 таннина (из них 1 новое природное соединение); из травы *Ononis arvensis* L. выделены 1 производное флавоноидов и 2 производных изофлавоноидов; из побегов *Empetrum nigrum* L. выделены 1 производное флавоноидов, 3 таннина, 3 производных бибензила (из них 1 новое природное соединение), 4 производных 9,10-дигидрофенантрена (из них 1 новое

природное соединение), 4 производных дигидрохалконов (из них 1 новое природное соединение), 2 производных халкона. Таким образом, из исследуемых растений впервые выделены и идентифицированы 38 индивидуальных соединений, 8 из которых являются новыми природными.

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

Впервые исследовано влияние суммарных экстрактов и растворов индивидуальных соединений, выделенных из надземных частей *Empetrum nigrum* L., *Iris lactea* Pall., *Ononis arvensis* L., *Solidago canadensis* L. и листьев *Rubus chamaemorus* L., 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.

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

По результатам экспериментальных исследований разработан базовый алгоритм и сформулированы 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. В целом 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.

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 последовательных 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 и кровеносной систем: 1-(3,5-дигидрокси-4-метоксифенил)-2-(3-гидроксифенил)-этан; 2,3,4-триметокси-5-гидрокси-9,10-дигидрофенантрен; 5,7-дигидрокси-6,8-диметилфлаванон; 4-о- α -арабинофуранозилэллаговая кислота.

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 (г. Пермь). Разработанная методология поиска перспективных

лекарственных кандидатов на основе индивидуальных веществ растительного происхождения внедрена в научный процесс ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России (г. Санкт-Петербург). Алгоритм выбора перспективных для фармацевтической разработки молекул и их сочетаний на основе анализа результатов прогностического моделирования внедрен в производство АО «Фармпроект» (г. Санкт-Петербург). Методика выделения индивидуальных производных С-гликозидов флавоноидов и ксантонов из травы *Iris lactea* Pall. внедрена в производство ООО «Тенториум» (г. Пермь).

Наиболее значительные результаты представлены в 36 работах, из которых 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. Автором также получены 4 патента Российской Федерации на изобретение и свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ. Работа написана хорошим научным языком, выводы логичны и соответствуют поставленным задачам.

Большое количество экспериментальных и расчетных данных, использование современного поверенного оборудования подтверждают достоверность научных положений, результатов, выводов.

Автореферат четко и логично построен и производит хорошее впечатление. Однако имеются следующие вопросы и замечания:

1. Из автореферата непонятен все-таки выбор объектов. Под Ваши 4 критерия могут подойти 90% процентов растений.

2. В главе «Материалы и методы» в таблице 1 приведены сроки заготовки, года сбора и метод сушки сырья. Почему листья *Rubus chamaemorus* L. собраны в период плодоношения? Почему листья *Rubus chamaemorus* L. высушены инфра-красной сушкой, а остальные воздушно-теневого сушкой? Чем обусловлены годы сбора? Они разные у всех объектов исследования.

Данные вопросы и замечания являются уточняющими и не влияют на общую положительную оценку работы.

В диссертации решена важная научная проблема, заключающаяся в разработке подхода к изучению индивидуальных веществ природного происхождения. Полученные экспериментальные результаты вносят вклад в развитие современной фармацевтической науки и дают объяснение ряду теоретических вопросов, связанных с методами целенаправленного поиска активных молекул и их получения из растительного сырья.

В целом, автореферат свидетельствует о том, что диссертационная работа Лужанина Владимира Геннадьевича «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, является завершенной научно-квалификационной работой, выполненной автором самостоятельно, в которой содержится решение актуальной научной проблемы по поиску перспективных лекарственных кандидатов путем алгоритмизации процессов выделения и изучения индивидуальных веществ из растительного сырья, 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 ученой степени доктора фармацевтических наук по научной специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия (фармацевтические науки).

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 фармакогнозии
и ботаники федерального государственного
бюджетного образовательного учреждения
высшего образования «Башкирский государственный
медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации,
доктор фармацевтических наук
(15.00.02 – фармацевтическая химия,
фармакогнозия), профессор

Кудашкина Наталья Владимировна

федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего
образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации
450008, Российская Федерация, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Ленина д. 3
Телефон: 89177775426
Электронная почта: phytoart@mail.ru

«23» мая 2024 г.

Подпись: *Н. В. Кудашкиной*

Секретарь ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
РОССИИ

ПОДПИСЬ

