

ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы Лужанина

Владимира Геннадьевича, выполненной 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 бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, на соискание степени доктора фармацевтических наук по научной специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия (фармацевтические науки)

Природные источники биологически активных молекул отличаются более высоким химическим разнообразием по сравнению с веществами синтетического происхождения, что в сочетании с современными методами инструментальных анализов, возможностями осуществления компьютерного прогноза фармакологической активности *in silico* отдельных молекул и развитием методов исследования *in vitro* обеспечивает фундаментальную основу для направленного поиска биологически активных комплексов и индивидуальных соединений растительного происхождения. Фитопрепараты, обладая комплексной терапевтической активностью, способны воздействовать сразу на несколько различных звеньев патогенеза, а широкий диапазон терапевтических доз в сочетании с относительно низкой токсичностью и «мягкостью» действия обуславливает их эффективность и безопасность.

Поэтому 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, а также достоверно оценить фармакокинетические параметры.

Следовательно, в диссертационной работе Лужанина Владимира Геннадьевича предложены теоретические и практические аспекты путей решения по поиску новых соединений с терапевтической активностью на основе индивидуальных соединений растительного происхождения с позиций доказательной медицины.

Автором из исследуемых частей растений (надземных частей *Empetrum nigrum*, *Iris lactea*, *Ononis arvensis*, *Solidago canadensis* и листьев *Rubus chamaemorus*) впервые выделены и с помощью высокоспецифичных инструментальных методов подтверждена структура 38 индивидуальных соединений, 8 из которых являются новыми природными. Для выделенных соединений составлены аналитические паспорта субстанций. В опытах *in vitro* установлена фармакологическая активность как индивидуальных соединений, так и суммарных извлечений, на моделях системы гемостаза человека. Для структур выделенных индивидуальных соединений спрогнозирована активность *in silico* в компьютерных программах Way2Drug и SwissPredict.

Автором из наземной части *Empetrum nigrum* выделены и идентифицированы 1 производное флавоноидов, 3 таннина, 3 производных бибензила (из них новое природное соединение – **1-(3,5-дигидрокси-4-метоксифенил)-2-фенил этан**), 4 производных 9,10-дигидрофенантрена (из них новое природное соединение – **6-гидрокси-2,3,4-триметокси-9,10-дигидрофенантрен**), 4 производных дигидрохалконов (из них новое природное соединение – **2', 4'-диметокси дигидрохалкон**), 2 производных халкона. Из листьев *Rubus chamaemorus* выделены 3 производных гликозидов глюконовых кислот, 2 таннина (из 1 новое природное соединение – **4-O- α -L-арабинофуранозилэллаговая кислота**). Из наземной части *Iris lactea* выделены 8 производных С-гликозидов флавоноидов (из них 4 новых природных соединения – **5-гидрокси-7,4'-диметоксифлаван-8-С-(2''-O- α -L-рамнопиранозил)-b-D-глюкопиранозид (изоэмбинин); 4'''-ацетилэмбинин; 2''',4'''- диацетилэмбинин; 6''',4'''- диацетилэмбинин), 1 производное ксантона. Из наземной части *Ononis arvensis* выделены 1 производное флавоноидов и 2 производных изофлавоноидов. Из наземной части *Solidago canadensis* выделены 4 производных флавоноидов.**

В результате скрининга фармакологической активности выделенных индивидуальных веществ и суммарных экстрактов *in vitro* на моделях системы гемостаза организма человека установлено, что индивидуальные фенольные соединения обладают выраженной антиагрегационной активностью. Активность ряда соединений превосходит как антиагрегационную, так и антикоагуляционную активность суммарных экстрактов растений, из которых они были выделены. Антиагрегационную активность на уровне ацетилсалициловой кислоты в условиях *in vitro* проявили индивидуальные вещества, относящиеся к производным халконов, дигидрохалконов, 9,10-дигидрофенантрена, гликозидов глюконовых кислот, флавоноидов, изофлавоноидов, С-гликозидов флавоноидов и таннинов. Из 38 изученных индивидуальных веществ 4 вещества проявили антиагрегационную активность, превосходящую значения ацетилсалициловой кислоты: **5,7-дигидрокси-6,8-диметилфлаванон**, **5-гидрокси-2,3,4-триметокси-9,10-дигидрофенантрен**, **1-(3-гидроксифенил)-2-(3,5-дигидрокси-4-метоксифенил)-этан**, **4-O- α -L-арабинофуранозилэллаговая кислота**. Перечисленные вещества запатентованы и рекомендованы как перспективные соединения-кандидаты для лечения заболеваний сосудистой и кровеносной систем.

В автореферате кратко отражено содержание диссертационной работы, научная новизна, теоретическая и практическая значимость исследования, степень достоверности которых подтверждена достаточным объемом экспериментальных исследований, с использованием современных методов анализа на сертифицированном оборудовании.

Результаты исследования внедрены в учебный процесс и научно-исследовательскую деятельность ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России (г. Пермь), ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России (г. Санкт-Петербург), АО «Фармпроект» (г. Санкт-Петербург), ООО «Тенториум» (г. Пермь).

Достоверность данных подтверждается научным планированием и последовательным выполнением экспериментальной части диссертации с применением современных методов анализа, таких как ВЭТСХ, ГХ, УФ-спектроскопия, ЯМР, масс-спектрометрия высокого разрешения, а также результатами статистической обработки полученных данных и использованием специализированных валидированных компьютерных программ.

Научные положения диссертационной работы соответствуют паспорту научной специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия, а именно: пункту 1 – Исследование и получение биологически активных веществ на основе направленного изменения структуры синтетического и природного происхождения и выявление связей и закономерностей между строением и свойствами веществ; пункту 6 – Изучение химического состава лекарственного растительного сырья, установление строения, идентификация природных соединений, разработка методов выделения, стандартизации и контроля качества лекарственного растительного сырья и лекарственных форм на его основе.

По теме диссертационного исследования опубликовано 36 печатных работ, в том числе 13 статей в журналах, входящих в перечень рецензируемых научных журналов, рекомендованных ВАК Минобрнауки России, и 5 статей в журналах, индексируемых в базе Scopus. А также 4 патента и 1 свидетельство о государственной регистрации компьютерной программы.

При ознакомлении с авторефератом диссертационной работы возникли следующие замечания:

1. На странице 16 автореферата в информацию о выделенных соединениях (Приложение 1 к диссертационной работе) следовало бы добавить степень их чистоты, условия проведения хроматографирования с масс-спектрометрическим детектированием, растворитель при записи УФ-спектров. При описании УФ-спектров следовало использовать термин «плечо», а не максимум.

2. Фармакологическая активность описанных соединений изучается в сравнении с синтетическими веществами, а не с веществами растительного происхождения.

Таким образом, экспериментальная часть диссертации Лужанина В.Г. позволила разработать базовый алгоритм и сформулировать основные принципы поиска индивидуальных растительных соединений-кандидатов, что обеспечивает переход от традиционного изучения лекарственного растительного сырья как лекарственного средства, к изучению лекарственного растительного сырья как источника биологически активных молекул. Результаты исследований в совокупности позволяют решить научную проблему, имеющую важное значение для развития фармацевтической отрасли, в частности для дальнейшего развития фармакологического скрининга растительных объектов. Судя по автореферату, диссертационная работа Лужанина Владимира Геннадьевича, выполненная на тему: «Методология поиска перспективных лекарственных кандидатов на основе индивидуальных веществ растительного происхождения», является завершённым квалификационным научным исследованием,

