

ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы Лупановой Ирины Александровны
«Методология формирования и применения специфических ферментных
биотест-систем для оценки биологически активных соединений»,
представленной к защите на соискание ученой степени доктора биологических
наук по специальности 1.5.6. – биотехнология

Изучение биологической активности целесообразно применять при оценке субстанций, сложных по составу, или в процессе получения которых может происходить структурное, конфигурационное изменение молекул, что приводит к изменению или потере целевой биологической активности. Последнее особенно важно для лекарственных средств растительного происхождения, поскольку состав растительных субстанций сильно зависит от состава лекарственного растительного сырья (ЛРС), из которого данная субстанция была получена. В свою очередь на состав ЛРС заметно влияет окружающая биогеохимическая обстановка. Поэтому разработка новых подходов и методик к оценке столь сложных, многокомпонентных и вариативных объектов до сих пор остается важнейшей задачей.

При оценке ЛРС, растительных субстанций, препаратов природного происхождения наиболее часто применяются химические (титриметрия), физико-химические (спектрофотометрия, ГЖХ, ВЭЖХ, ТСХ), микробиологические методы анализа. В тоже время биохимические методы (*in vitro*) при разработке новых препаратов применяются недостаточно широко – как правило, им предпочитают исследования на животных (*in vivo*). Так, использование животных согласно ГФ XV предусмотрено, например, при исследовании ЛРС травы ландыша и листьев наперстянки.

Однако использование животных не всегда удобно, т. к. в этом случае эксперименты сопряжены со значительными сложностями: необходимостью больших выборок (большое количество животных, задействованных в экспериментах), важностью соблюдения этических норм, необходимостью содержания в специальных условиях и т. д. В тоже время ни химические, ни физико-химические методы не дают возможности получать сведения о биологической активности субстанции, а позволяют судить только о количественном содержании действующих веществ в ней.

Диссертационная работа Лупановой И.А. посвящена решению очень актуальной проблемы – разработке методологии формирования и применения молекулярных биотест-систем на основе ферментов для оценки биологической активности веществ в опытах *in vitro*, что значительно сокращает время исследований, затраты, а также количество используемых лабораторных животных. Всё вышесказанное поможет проводить скрининг перспективных молекул для разработки на их основе лекарственных средств с высокой степенью доказательности.

Автором впервые предложена методология не только применения специфических ферментных биотест-систем (СФБТС) для оценки БАВ, но

также и их формирования, что особенно важно для дальнейшего развития и оптимизации процесса доклинических исследований ЛРС. Лупановой И.А. впервые обосновано применение разработанных методологических основ при определении биологической активности экспериментальных экстрактов из нативного (листьев красных винограда культурного, серпухи венценосной травы, володушки золотистой травы, цикория обыкновенного травы, витекса священного и витекса китайского плодов), биотехнологического сырья (культуры клеток женьшеня обыкновенного корней, родиолы розовой корней и корневищ) и лекарственных форм (пустырника и валерианы настойки с пониженным содержанием спирта этилового, таблеток «Ротокан-Табс» и «Эвкафан», спреев «Эстимин») с подтверждением полученных данных на экспериментальных моделях в опытах *in vivo*.

Впервые методами *in silico* (молекулярный докинг) показаны возможные сайты связывания исследованных растительных лекарственных средств венотропного, адаптогенного, антитоксического действия с ферментами, использованными в тест-системах, что наглядно продемонстрировано рисунками и описано в тексте автореферата.

По результатам экспериментальных исследований разработан базовый алгоритм и сформулированы основные принципы оценки БАВ растительного происхождения, которые могут в дальнейшем быть также использованы и для изучения других объектов (например, синтетических) с аналогичной биологической активностью. Кроме того, в своей работе автор показывает, что применение СФБТС возможно как для контроля качества растительных субстанций (продемонстрированы примеры с определением целевых групп БАВ в растительных экстрактах), так и для прогнозирования их биологической активности и выявления возможных механизмов их действия. Также в диссертационной работе продемонстрирована экономическая целесообразность предлагаемых автором методологических подходов.

В результате проведенной автором работы была сформирована Биологическая коллекция СФБТС и подготовлены Методические рекомендации и Стандартные операционные процедуры на их при оценке биологической активности веществ, что обуславливает высокую практическую значимость полученных результатов, что также продемонстрировано актами внедрения в работу фармацевтических предприятий, в учебные процессы и научно-исследовательскую работу различных научных учреждений страны.

Наиболее значительные результаты представлены в 48 научных работ, 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 6 статей, индексируемых в наукометрической базе данных Scopus и Web of science (Q1-1 статья), 2 монографии, получены 3 патента РФ на изобретение. 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 и выводов.

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

1. Разработанные Вами нормативные документы представлены в диссертации? Если да, то это необходимо отразить в разделе «Объем и структура работы».

2. В соответствии с письмом Минздрава, которое автор упоминает в тексте автореферата, проводят ли уже другие организации исследования с использованием СФБТС?

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

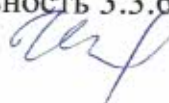
В диссертационном исследовании решена важная научная проблема, заключающаяся в разработке подхода к изучению различных БАВ, в том числе из нативных растений, а также биотехнологического происхождения, что вносит вклад в развитие современной биотехнологии и фармации и дают объяснение ряду теоретических вопросов, связанных с методами поиска БАВ, обладающих широким спектром фармакологической активности.

В целом, автореферат свидетельствует о том, что диссертационная работа Лупановой Ирины Александровны «Методология формирования и применения специфических ферментных биотест-систем для оценки биологически активных соединений» полностью соответствует требованиям ВАК Министерства науки и высшего образования РФ, предъявляемым к докторским диссертациям (п. 9 «Положение о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842), а её автор заслуживает присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальности 1.5.6 – биотехнология.

Ведущий научный сотрудник

Сектора регистрации лекарственных средств
отдела разработки лекарственных средств

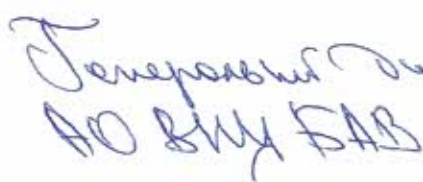
АО «Всесоюзный научный центр по безопасности
биологически активных веществ» (АО «ВНЦ БАВ»),
доктор биологических наук, специальность 3.3.6,
профессор

 Елена Владимировна Шилова

142450, Московская область, Богородский городской округ, город Старая Купавна, ул. Кирова, д. 23, АО «ВНЦ БАВ».

Телефон: +7(495) 702-95-86, e-mail info@vnc-bav.ru

Подпись доктора биологических наук, профессора Шиловой Е.В. заверяю


АО «ВНЦ БАВ»



20.11.2015

 3