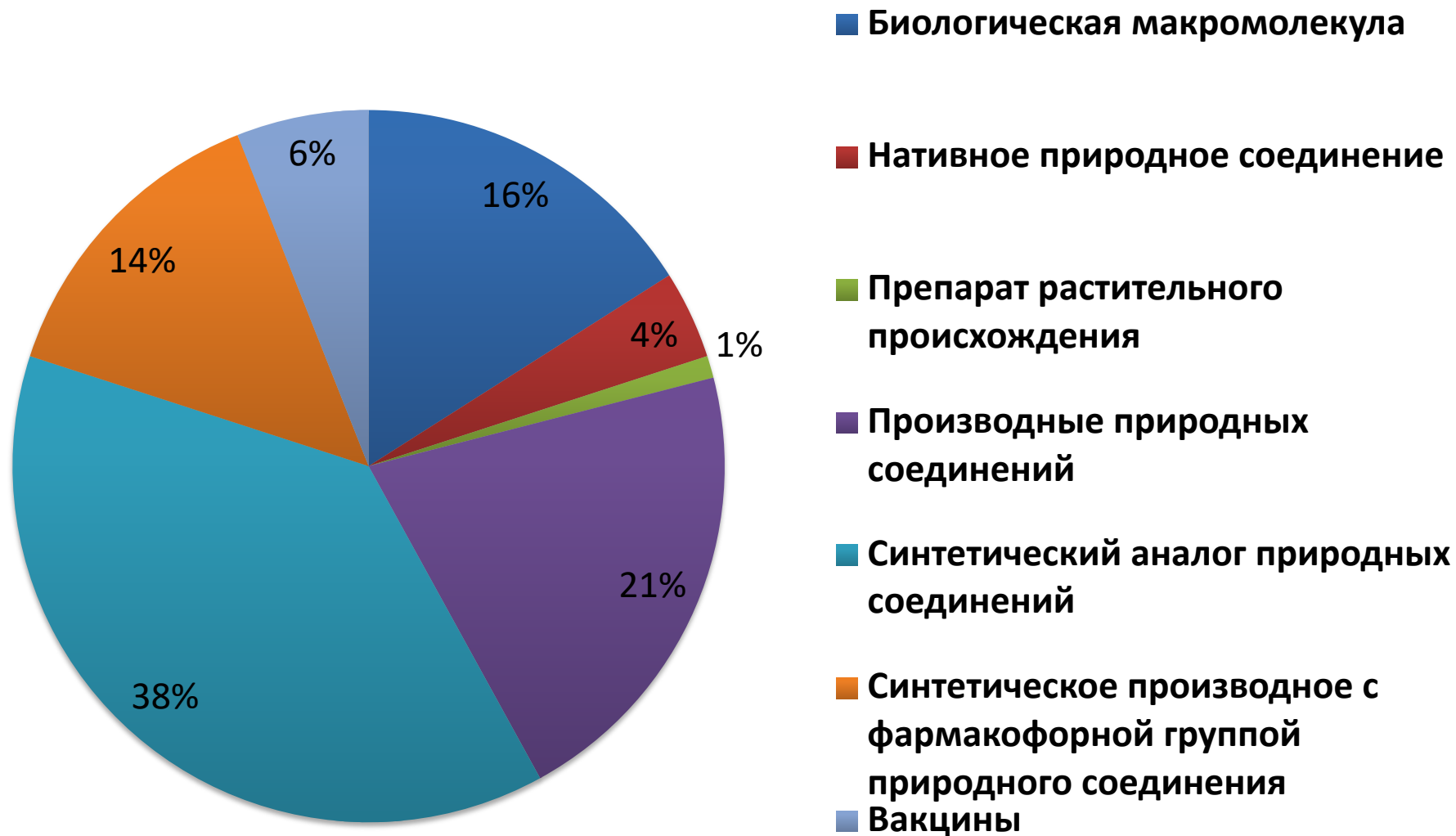


Поиск потенциальных лекарственных кандидатов на основе индивидуальных веществ природного происхождения

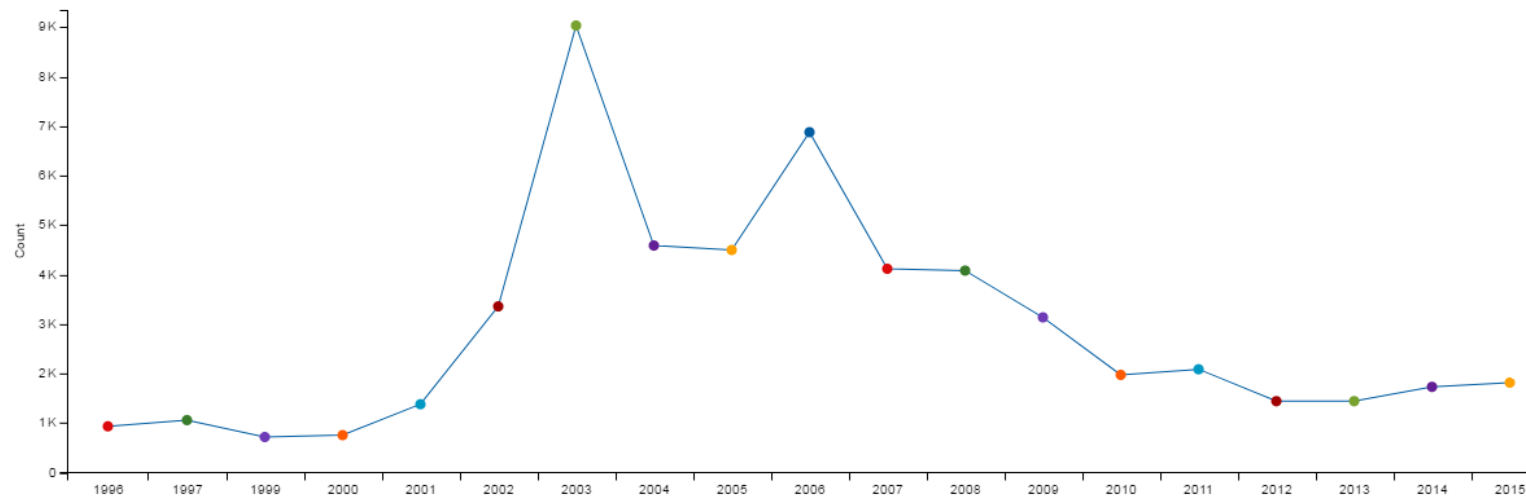
Владимир Геннадьевич Лужанин



Источники новых лекарственных средств, зарегистрированных с 1981 по 2016 годы



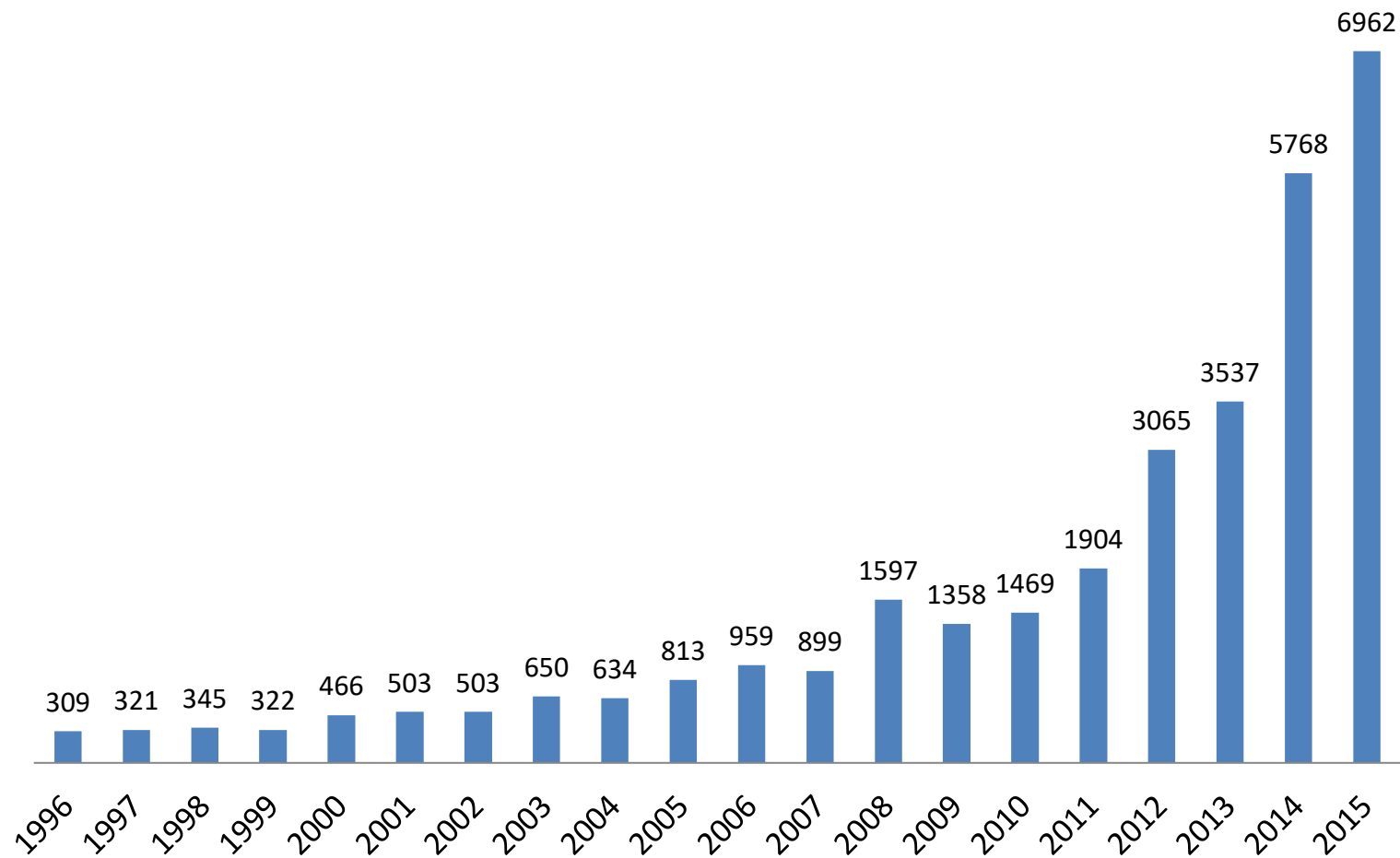
Количество патентов в мире по способу получения БАВ «Химический синтез» за период 1996-2015 гг.



Количество патентов в мире по способу получения БАВ «Биотехнологии» за период 1996-2015 гг.



Количество патентов в мире по способу получения БАВ «Выделение из растительного сырья»



Почему мы изучаем растительное сырьё?

- Природные соединения обладают **более высоким химическим разнообразием** по сравнению с веществами синтетического и биотехнологического происхождения
- **Доступность и возобновляемость** природных ресурсов в России
- Значительный объём знаний в области **фармакогнозии, фитомедицины и этнофармакологии** СССР (XX век), распространение которых ограничено языковым барьером
- Данные компьютерного прогноза фармакологической активности природных молекул



Основа для направленного поиска биологически активных комплексов и индивидуальных соединений растительного происхождения

Экспериментальный процесс



2015-2018 годы

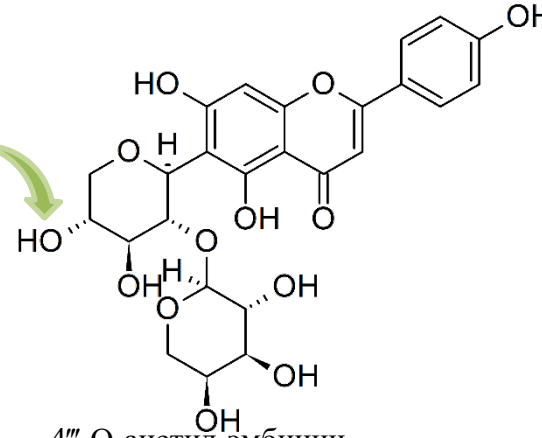
Stellaria nemorum L./ Stellaria holostea
Звездчатка дубравная/ Звездчатка ланцетовидная ¹



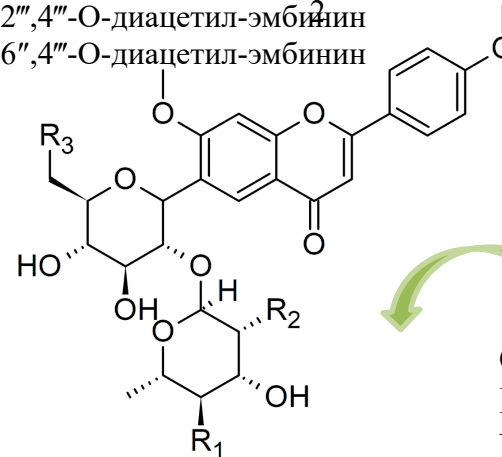
Аспирант: Анчеева Елена
Руководитель: Теслов Леонид Степанович



6-С-[(арабинопиранозил)-(1→2)-О-β-ксилопиранозил] апигенин



4'''-О-ацетил-эмбинин
2'',4'''-О-диацетил-эмбинин
6'',4'''-О-диацетил-эмбинин



Iris lactea Pall.
Касатик молочно-белый ²

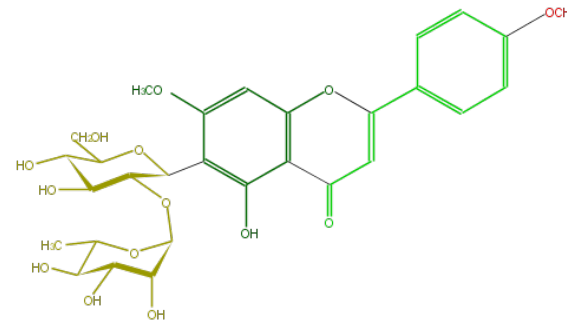


Студент СНО: Уэйли Андрей Кеннет
Руководитель: Лужанин Владимир Геннадьевич

1. Ancheeva E., Daletos G., Muharini R., Lin W., Teslov L., Proksch P. Flavonoids from *Stellaria nemorum* and *Stellaria holostea*. *Natural Product Communication*. 2015. Vol.10. №3. P. 437-440.

2. Whaley A.K., Ebrahim W., El-Neketi M., Ancheeva E., et al. New acetylated flavone C-glycosides from *Iris lactea*. *Tetrahedron Letters*. 2017. Vol.58. №22. P. 2171-2173.

Флавоновый С-гликозид **эмбинин** (трава *Iris lactea*)



- **Экстракт:** противовирусный, иммуномодулирующий, кардиотоник
- **Эмбинин:** иммуотропный дозозависимый¹, кардиотоник²



Активность (компьютерный прогноз PASS)	P _a	P _i
Cardioprotectant	0,961	0,002
Chemopreventive	0,954	0,002
Membrane integrity agonist	0,947	0,004
TP53 expression enhancer	0,940	0,004
Free radical scavenger	0,923	0,002
Hepatoprotectant	0,922	0,002
CDP-glycerol glycerophosphotransferase inhibitor	0,918	0,007
Anticarcinogenic	0,907	0,002
Vasoprotector	0,905	0,003
Anaphylatoxin receptor antagonist	0,905	0,004
Membrane permeability inhibitor	0,904	0,004
Cytostatic	0,900	0,004

1. Бычкова Н.В., Калашникова А.А., Уэйли А.К., Лужанин В.Г., Калинина Н.М., Шустов Е.Б., Оковитыи С.В. Изучение иммуотропных эффектов флавонового гликозида эмбинина/ Профилактическая и клиническая медицина. 2019. № 4 (73). С. 77-82.

2. Д. Ю. Ивкин, В. Г. Лужанин, А. А. Карпов, С. М. Минасян, Я. И. Полещенко, А. Э. Мамедов, М. Н. Пovyдыш, В. В. Поройков, И. А. Наркевич Эмбинин – перспективное кардиотоническое средство растительного происхождения// Разработка и регистрация лекарственных средств — 2018. —№ 3 (24). С. 166–170.

Geum rivale L.
Гравилат речной



Исполнитель: Орлова Анастасия Андреевна
Руководитель: Повыдаш Мария Николаевна

2017-2021 годы

Rubus chamaemorus L.
Морошка обыкновенная



Исполнитель: Уэйли Андрей Кеннет
Руководитель: Лужанин Владимир Геннадьевич

Empetrum nigrum L.
Водяника черная



Исполнитель: Понкратова Анастасия Олеговна
Руководитель: Лужанин Владимир Геннадьевич

Solidago canadensis L.
Золотарник канадский



Исполнитель: Сулоев Иван Сергеевич
Руководитель: Лужанин Владимир Геннадьевич

Iris lactea Pall.
Касатик молочно-белый



Исполнитель: Зингалюк Мария Александровна
Руководитель: Лужанин Владимир Геннадьевич

Ononis arvensis L.
Стальник полевой

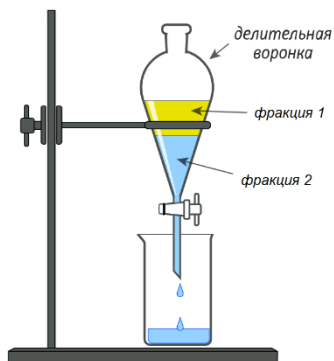


Исполнитель: Гришукова Екатерина Александровна
Руководитель: Лужанин Владимир Геннадьевич

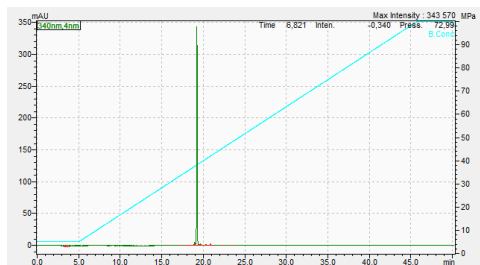
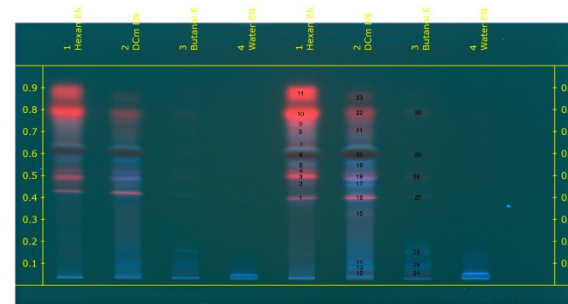
Общая схема выделения индивидуальных соединений

Экстракция– Мацерация
70% и 95% EtOH 3x24h,
Гексан, Вода:Ацетон

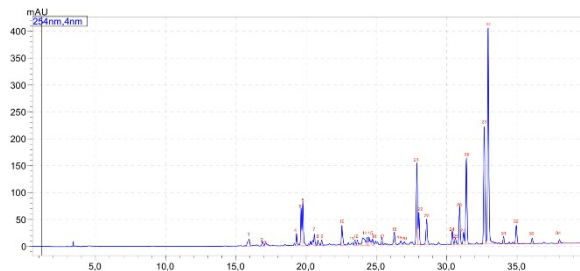
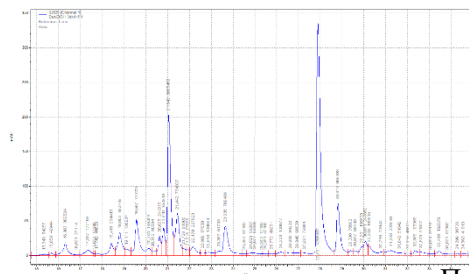
Жидкостно-жидкостная экстракция



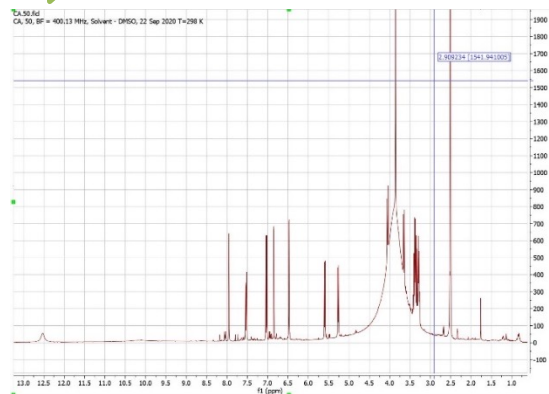
ВЭЖХ и ВЭТСХ анализ фракций



Оценка чистоты пика с помощью ВЭЖХ-УФ



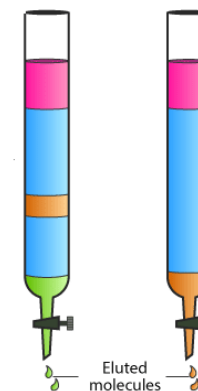
Определение структуры индивидуальных соединений методами ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии



Фиксация и систематизация результатов в паспортах субстанций

Препаративная ВЭЖХ

Колоночная хроматография



Silica gel

Dianion HP20

Sephadex LH-20

Наши партнеры



Пермская
государственная
фармацевтическая
академия

- Профессор, **Dr. Peter Proksch**, Heinrich Heine University, Düsseldorf.
- Ресурсный центр «Магнитно-резонансные методы исследования» СПбГУ, руководитель: **Грунский Олег Сергеевич** – ЯМР-спектроскопия.
- Ресурсный центр «Методы анализа состава веществ», руководитель: **Серебряков Евгений Борисович** – Масс-спектрометрия.
- Профессор, д.ф.н. **Белоусов Михаил Валерьевич**, Сибирский государственный медицинский университет – построение моделей поиска лекарственных кандидатов
- Доцент, к.ф.н. **Ивкин Дмитрий Юрьевич**, Санкт-Петербургский химико-фармацевтический университет - исследование фармакологической активности *in vivo*
- Профессор, д.б.н., чл.-корр. РАН **Поройков Владимир Васильевич**, «Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В.Н.Ореховича» – метод *in silico*
- Профессор, д.тех.н. **Бразовский Константин Станиславович**, Сибирский государственный медицинский университет – метод *in silico*



Санкт-Петербургский
Государственный
Университет
Научный Парк

СПХФУ
с 1919 года на службе
науке и здоровью нации



Санкт-Петербургский
государственный химико-
фармацевтический университет



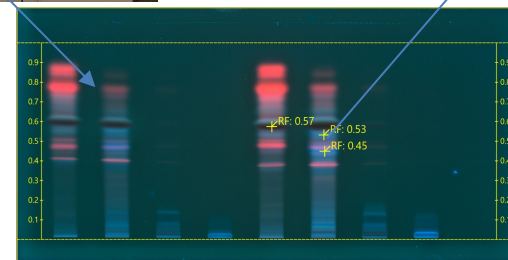
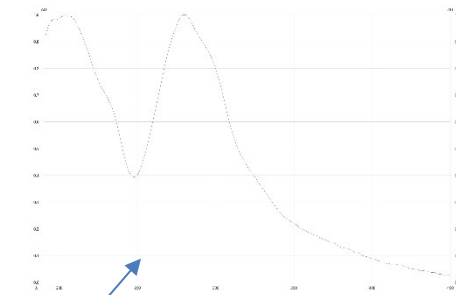
СИБИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

Методы исследований

- **Жидкостно-жидкостная хроматография**
- **Открытая колоночная хроматография** на специфичных сорбентах
- **ВЭТСХ** на приборе SAMAG (Швейцария).
- **ВЭЖХ-УФ** на аналитический ВЭЖХ LC-20 Prominence (Shimadzu, Япония), оснащенный диодно-матричным детектором, при 254 и 280 нм. Хроматографическая колонка «SUPELCOSIL» LC-18, 25см x 4.6 мм, 5 мкм.
- **Препаративная ВЭЖХ** на приборе Smartline (Knauer, Германия), оснащенный спектрофотометрическим детектором, при длине волны 254 нм. Хроматографическая колонка «Kromasil» 100-5C18, 250 x 30 мм.
- **Масс-спектрометрия высокого разрешения** на приборе Bruker Micromass Q-TOF.
- **ЯМР-спектроскопия** на приборе Bruker DPX 400 MHz.
- *In silico* в компьютерной программе PASS



ЯМР-спектрометр Bruker DPX 400 MHz

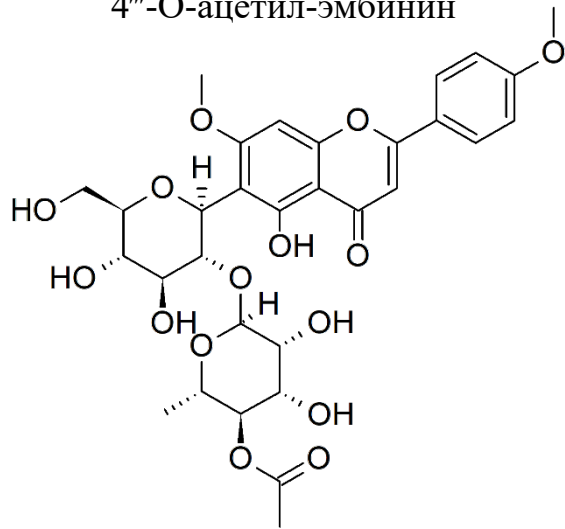


ВЭТСХ на приборе SAMAG

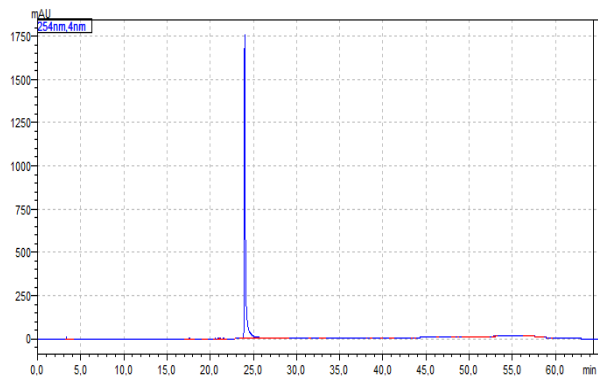
Новые природные соединения

С-гликозиды флавоноидов

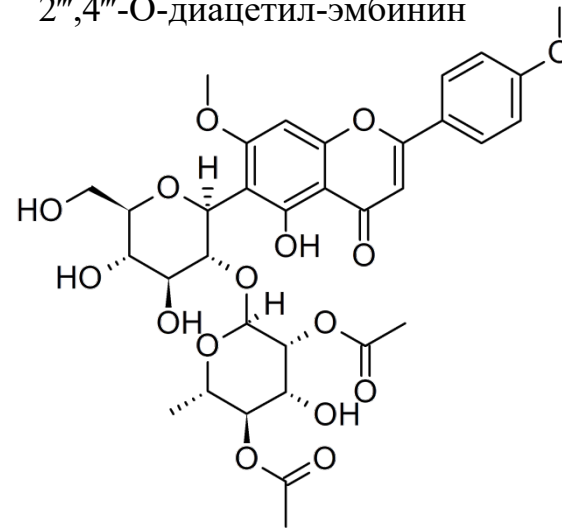
4'''-О-ацетил-эмбинин



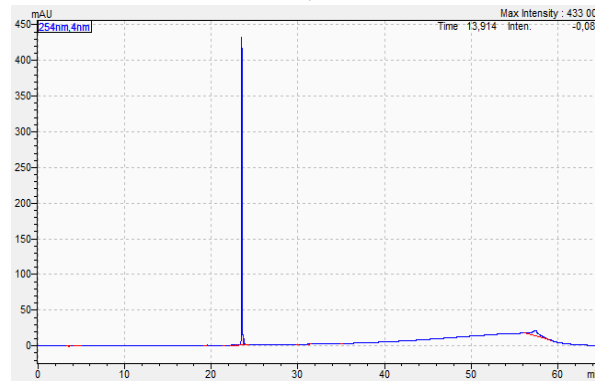
Источник: Касатик молочно-белый



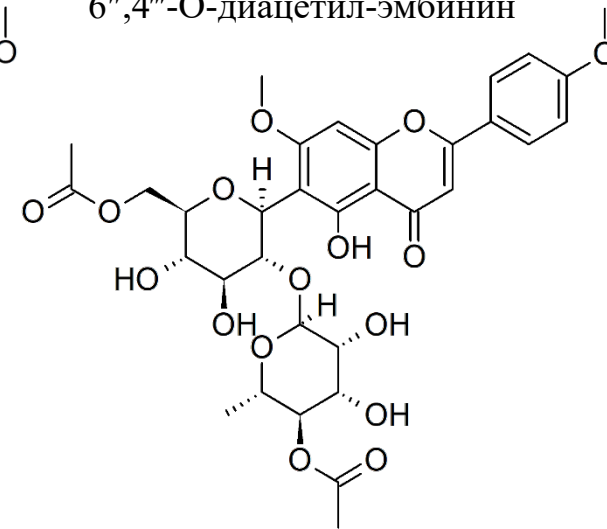
2''' ,4'''-О-диацетил-эмбинин



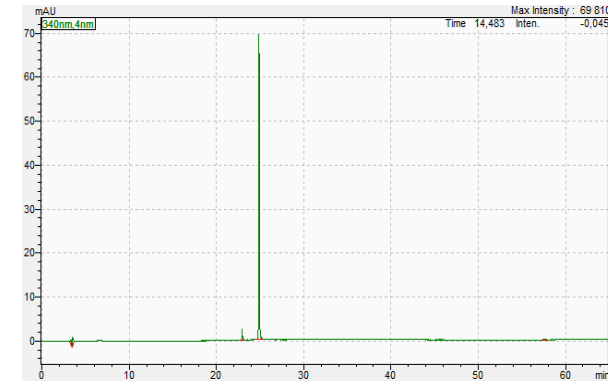
Источник: Касатик молочно-белый



6'' ,4'''-О-диацетил-эмбинин



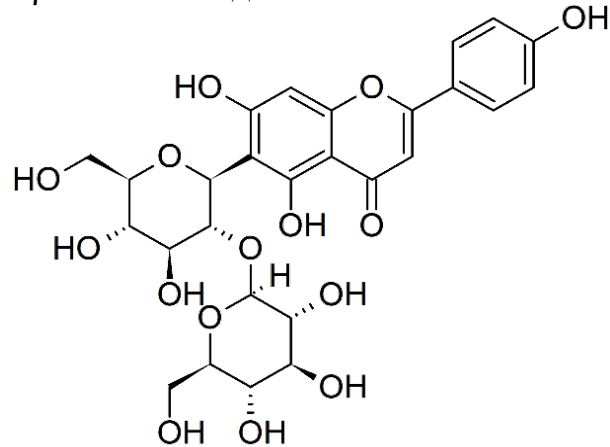
Источник: Касатик молочно-белый



Новые природные соединения

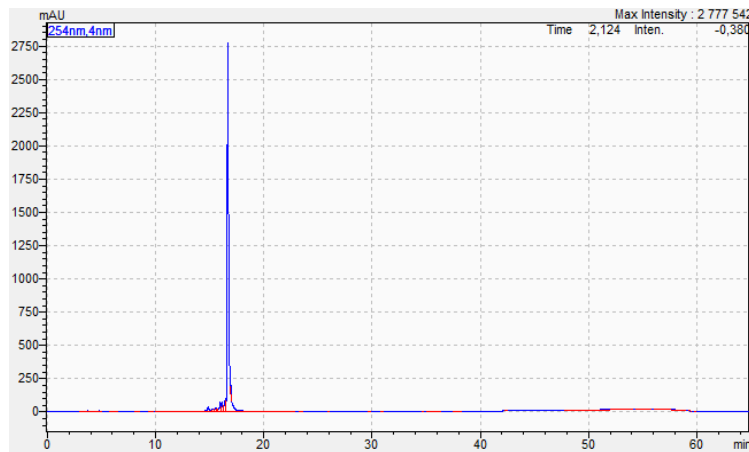
С-гликозиды флавоноидов

Апигенин-6-С-(2''-β-D-глюкопиранозил)-β-D-глюкозид

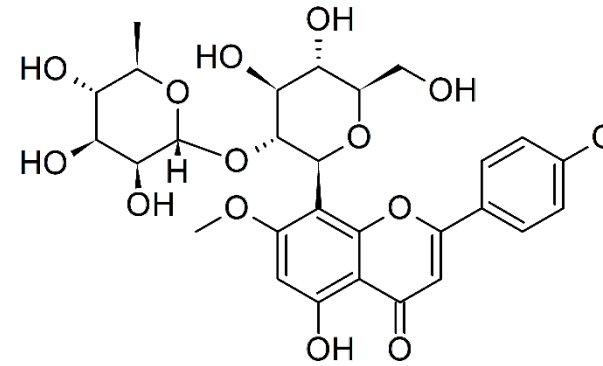


[M+H]⁺ *m/z* 595.166109

Источник: Касатик молочно-белый

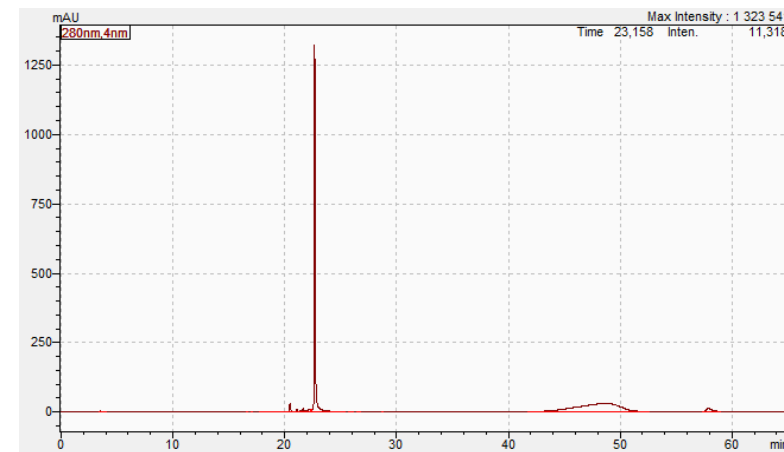


5-гидрокси-7,4'-диметоксифлавонон-8-С-(2''-О-α-L-рамнопиранозил)-β-D-глюкопиранозид (изоэмбинин)



[M+H]⁺ *m/z* 607.20265

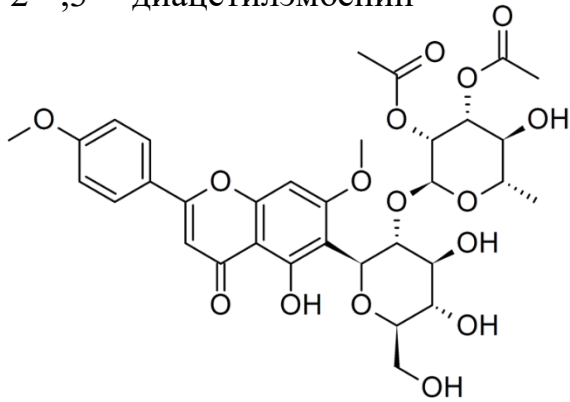
Источник: Касатик молочно-белый



Индивидуальные соединения

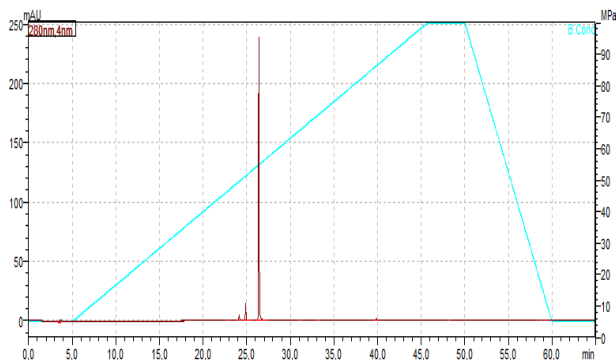
С-гликозиды флавоноидов

2'',3''-диацетилэмбинин

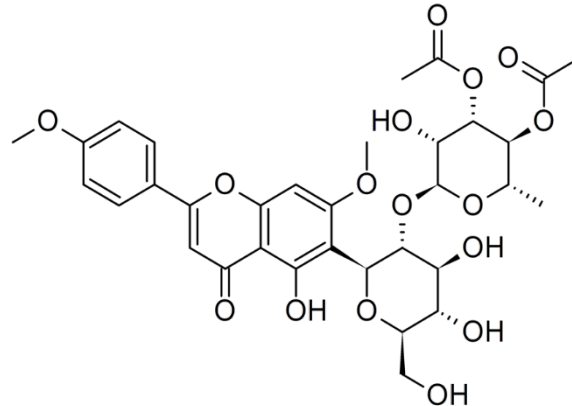


$[M + H]^+$ m/z 691.21

Источник: Морошка обыкновенная

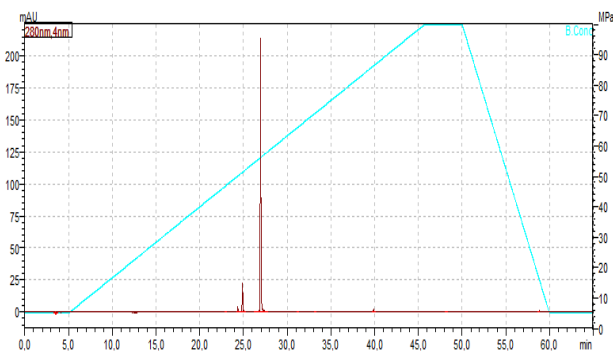


3'',4''-диацетилэмбинин

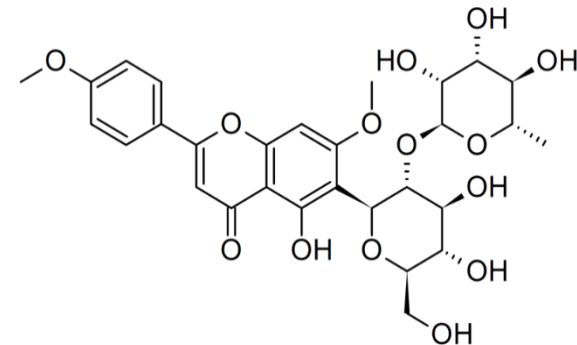


$[M + H]^+$ m/z 691.21

Источник: Морошка обыкновенная



Эмбинин



$[M + H]^+$ m/z 607.20

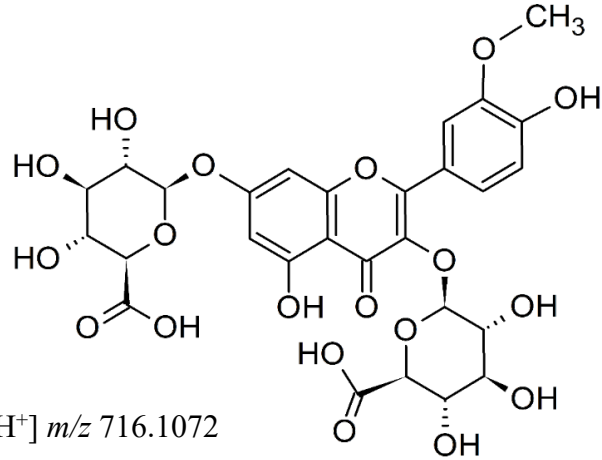
Источник: Морошка обыкновенная



Новые природные соединения

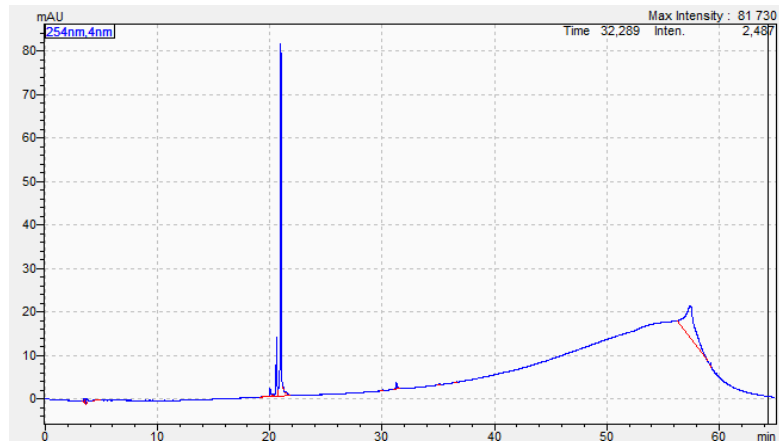
Гликозиды глюкуроновых кислот

Изорамнетин-бис-3,7-О-β-D-глюкуронид

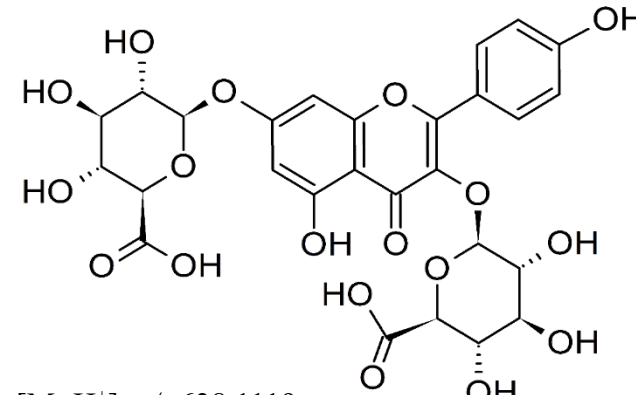


[M+H⁺] *m/z* 716.1072

Источник: Гравилат речной

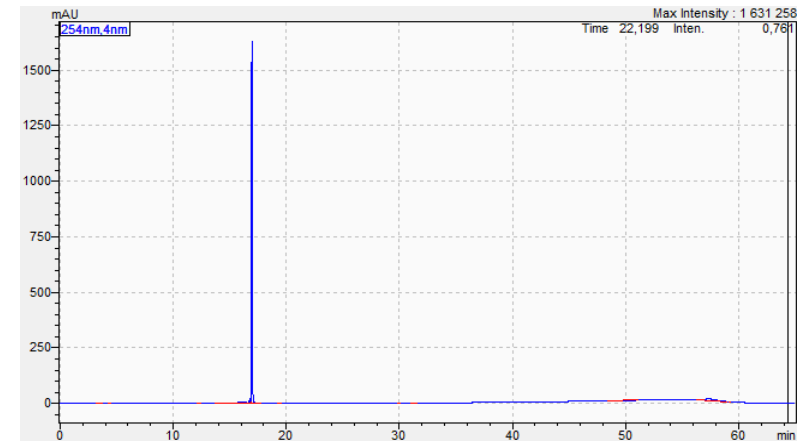


Кемпферол-бис-3,7-О-β-D-глюкуронид



[M+H⁺] *m/z* 638.1119

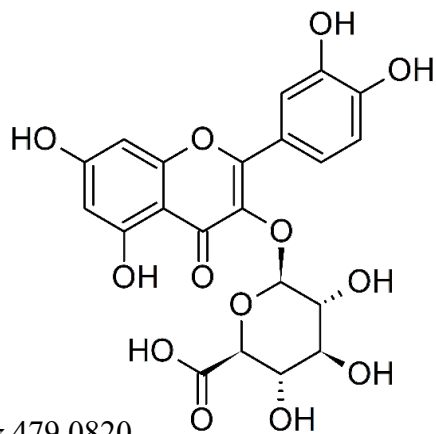
Источник: Гравилат речной



Индивидуальные соединения

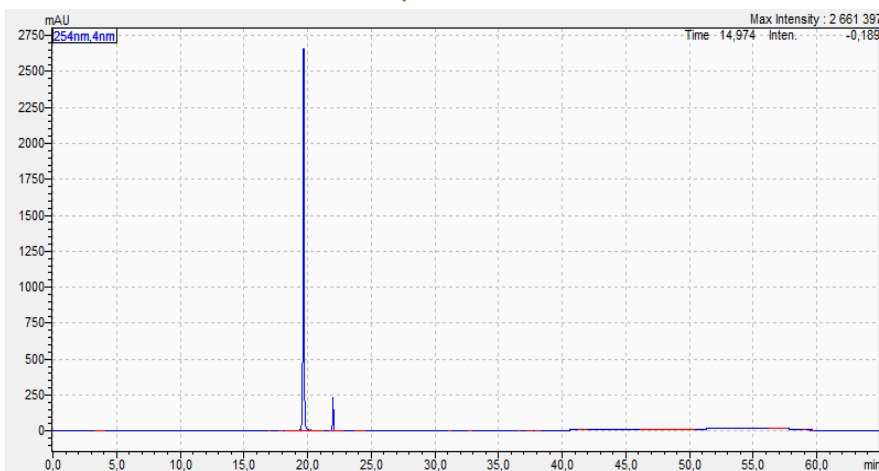
Гликозиды глюкуроновых кислот

Кверцетин-3-О-β-D-глюкуронид (миквелианин)



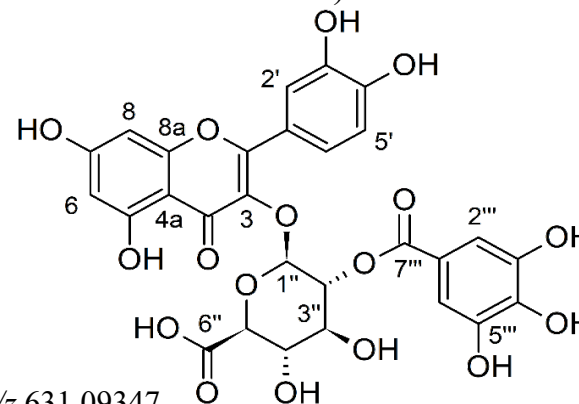
$[M+H^+]$ m/z 479.0820

Источник: Морошка обыкновенная



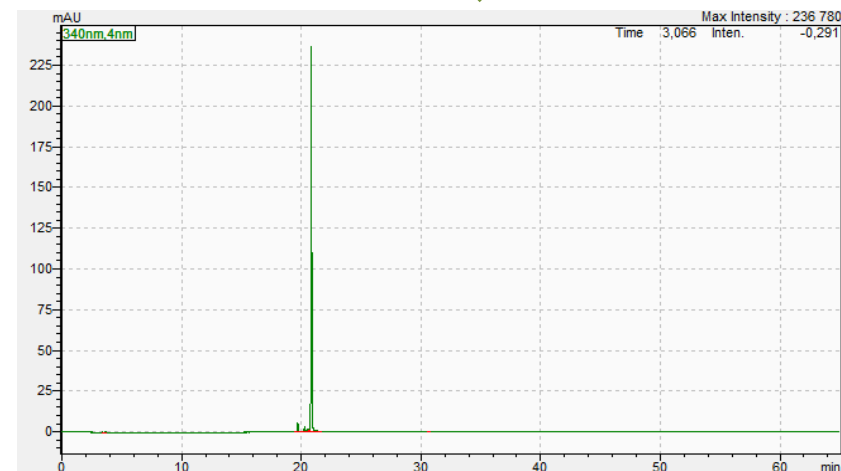
Кверцетин-3-О-β-D-2''-галлоилглюкуронид

(2''-галлоилмиквелианин)



$[M+H^+]$ m/z 631.09347

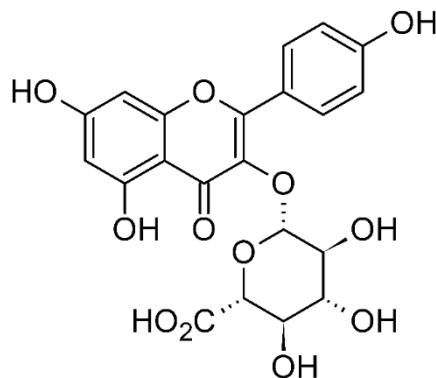
Источник: Морошка обыкновенная



Индивидуальные соединения

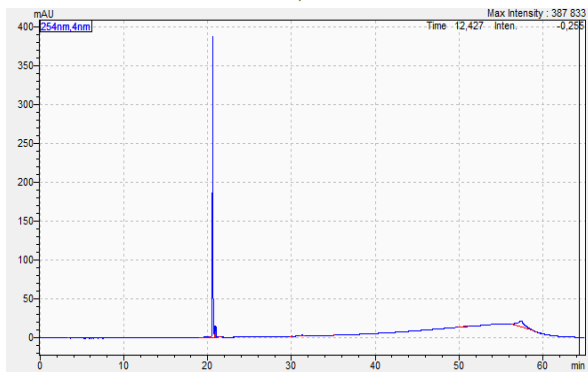
Гликозиды глюкуроновых кислот

Кемпферол-3-О-β-D-глюкуронид

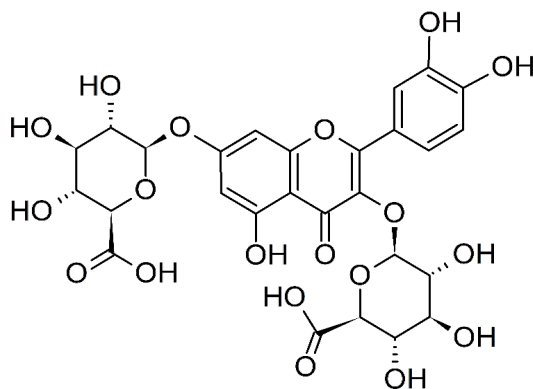


[M+H⁺] *m/z* 462.0798

Источник: Морошка обыкновенная,
Гравилат речной

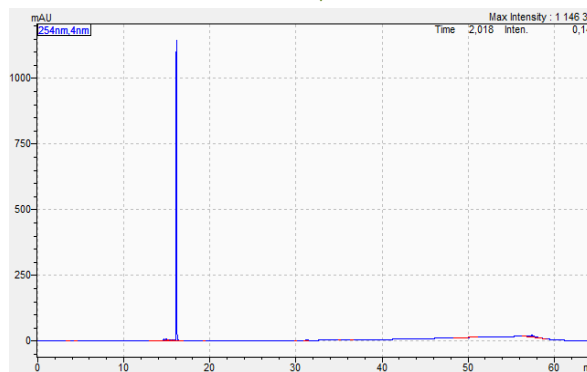


Кверцетин-бис-3,7-О-β-D-глюкуронид

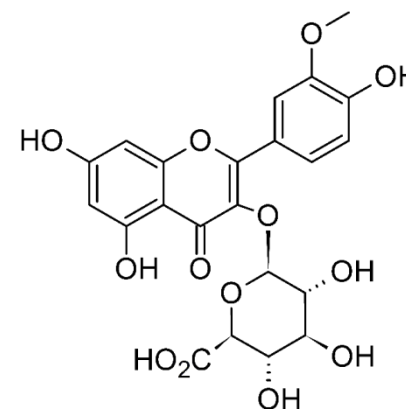


[M+H⁺] *m/z* 654.1068

Источник: Гравилат речной

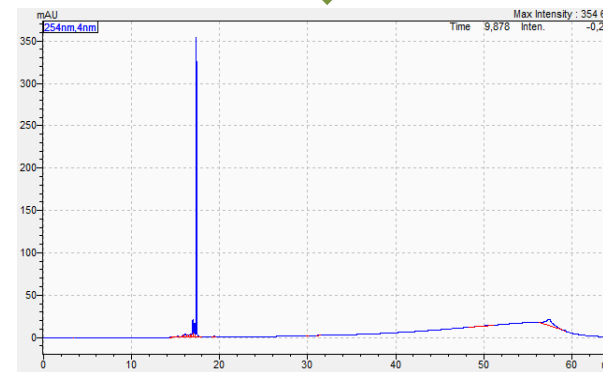


Изорамнетин-3-О-β-D-глюкуронид



[M+H⁺] *m/z* 492.0904

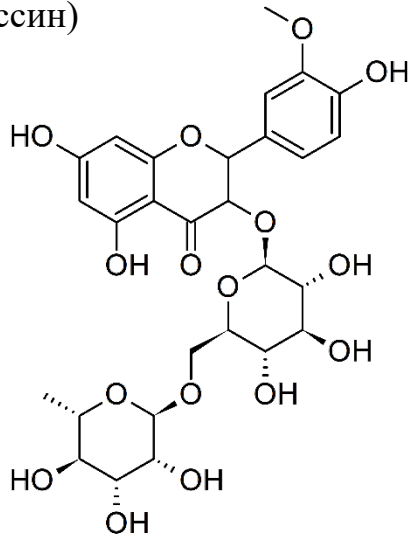
Источник: Гравилат речной



Индивидуальные соединения

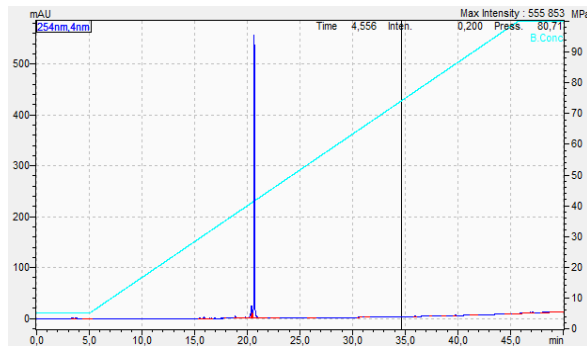
Флавоноиды

Изорамнетин-3-О-рутозид
(нарциссин)

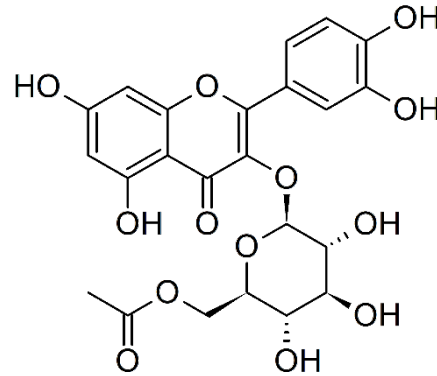


$[M+H]^+$ m/z 625,17689

Источник: Золотарник канадский

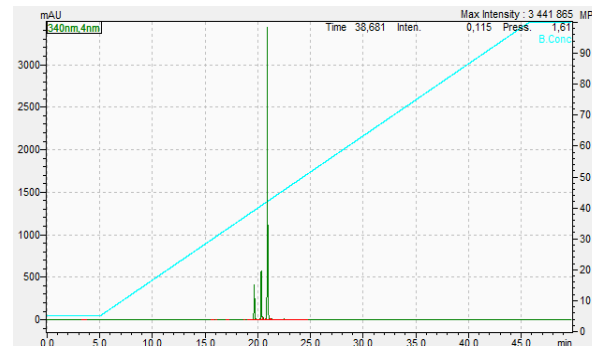


Кверцетин-3-О-β-D-6''-ацетилглюкопиранозид

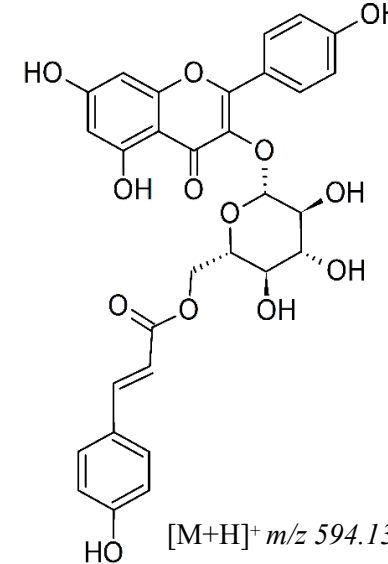


$[M+H]^+$ m/z 507,11386

Источник: Золотарник канадский

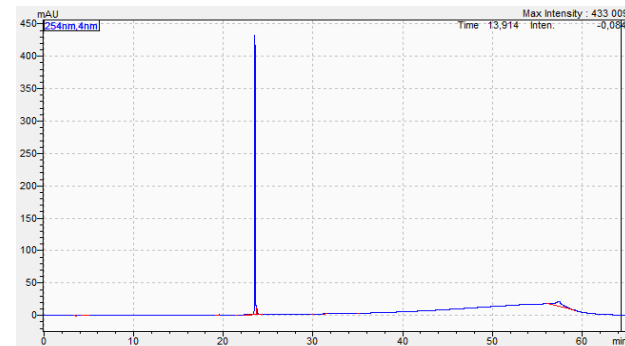


6''-(4-гидроксициннамоил)-
астрагалин



$[M+H]^+$ m/z 594.1373

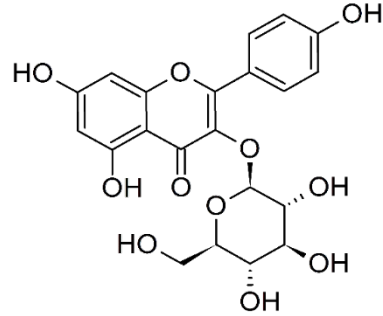
Источник: Гравилат речной



Индивидуальные соединения

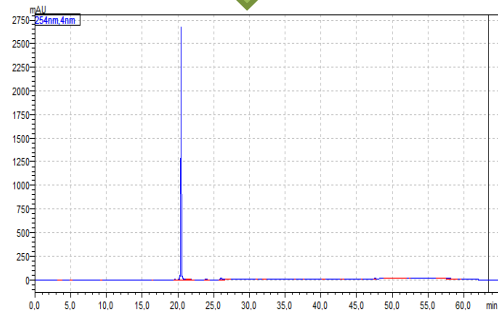
Флавоноиды

Кемпферол-3-O-β-D-глюкопиранозид



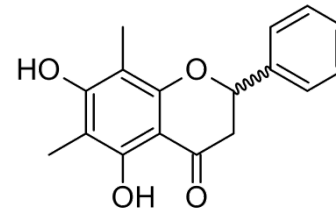
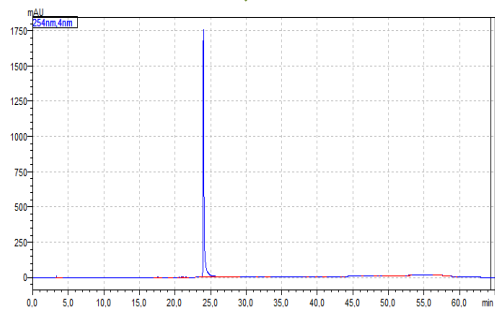
$[M+H]^+$ m/z 449.10837

Источник: Стальник полевой

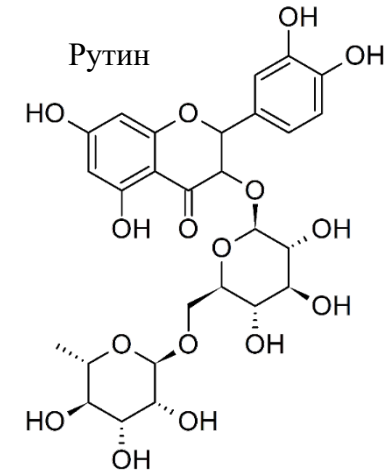
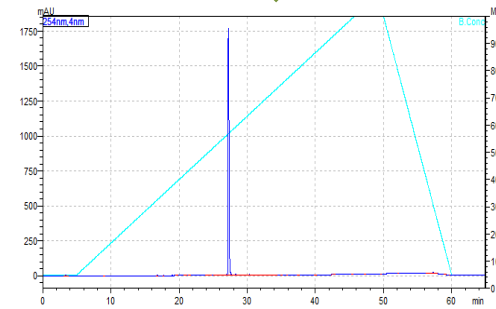


$[M+H]^+$ m/z 303,1213

Источник: Водяника черная,
золотраник канадский

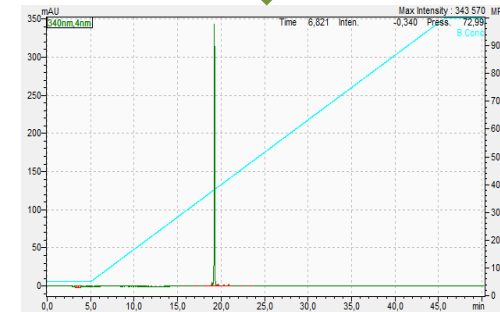


Источник: Водяника черная



$[M+H]^+$ m/z 611,16116

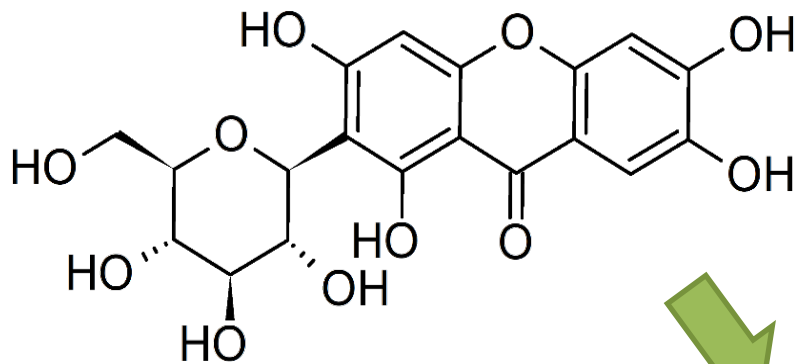
Источник: Водяника черная,
золотраник канадский



Индивидуальные соединения

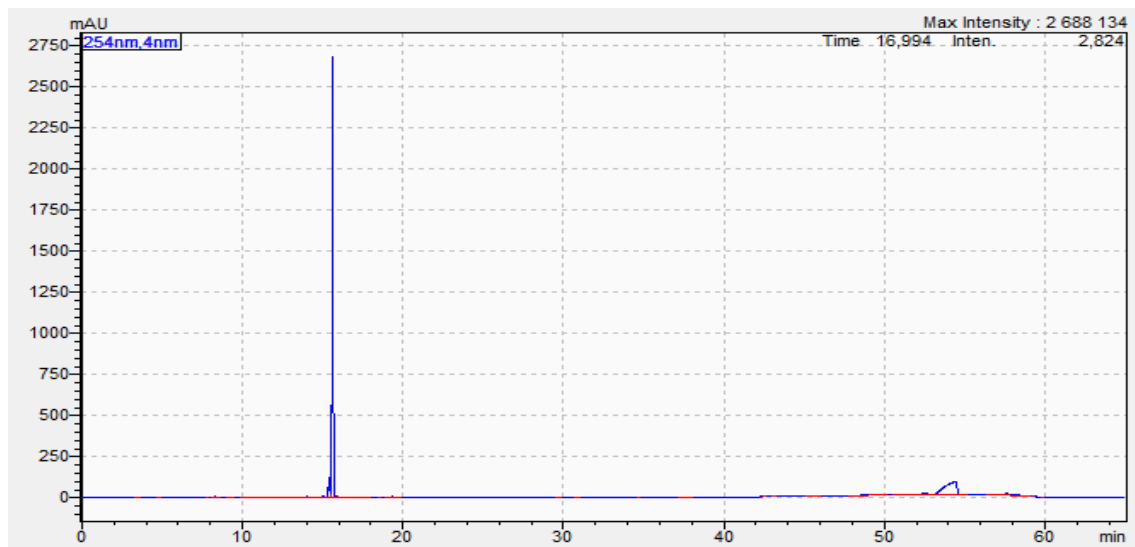
Ксантоны

Мангиферин



$[M+H]^+$ m/z 423.09269

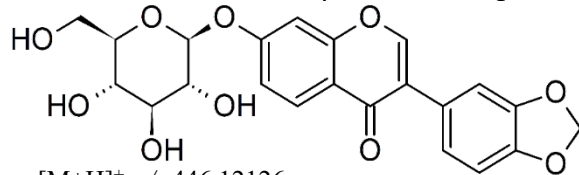
Источник: Касатик молочно-белый



Индивидуальные соединения

Изофлавоноиды

Псевдобаптигенин-7-O-β-D-глюкопиранозид

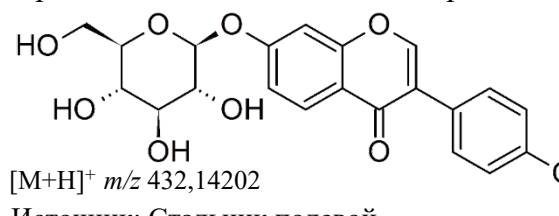


[M+H]⁺ m/z 446.12126

Источник: Стальник полевой

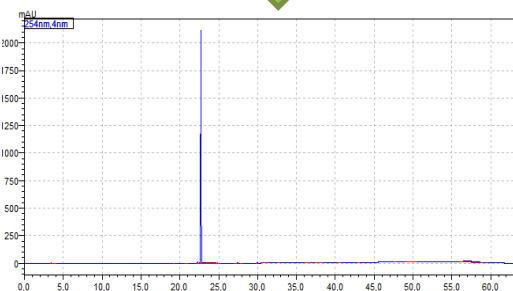


Формонетин-7-O-β-D-глюкопиранозид



[M+H]⁺ m/z 432.14202

Источник: Стальник полевой

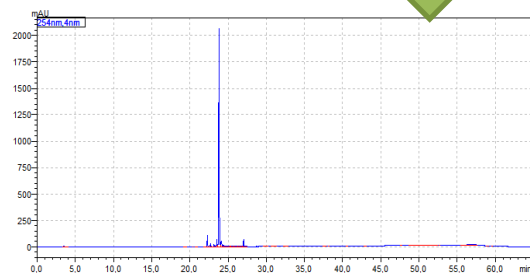


Псевдобаптигенин-7-O-6''-пролинил-β-D-глюкопиранозид

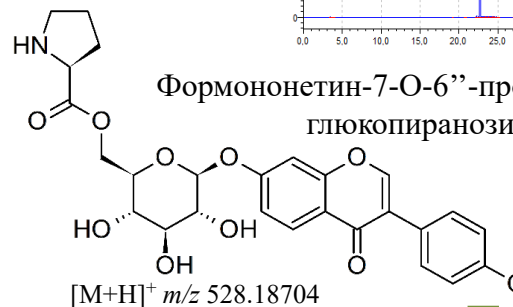


[M+H]⁺ m/z 542.16623

Источник: Стальник полевой

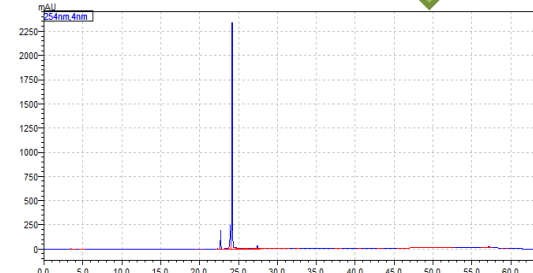


Формонетин-7-O-6''-пролинил-β-D-глюкопиранозид



[M+H]⁺ m/z 528.18704

Источник: Стальник полевой

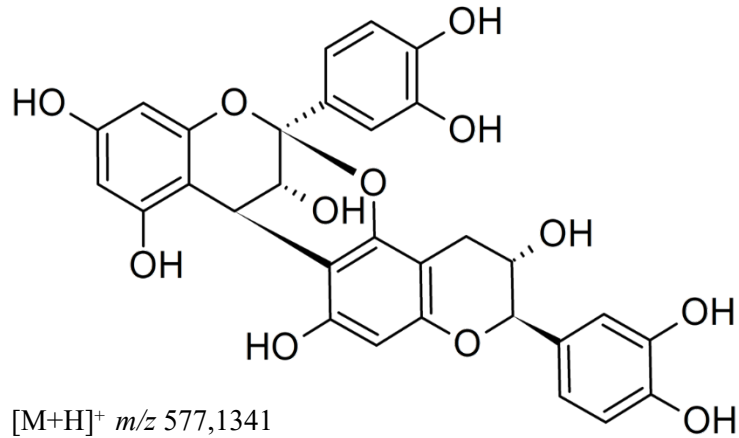


Новые природные соединения

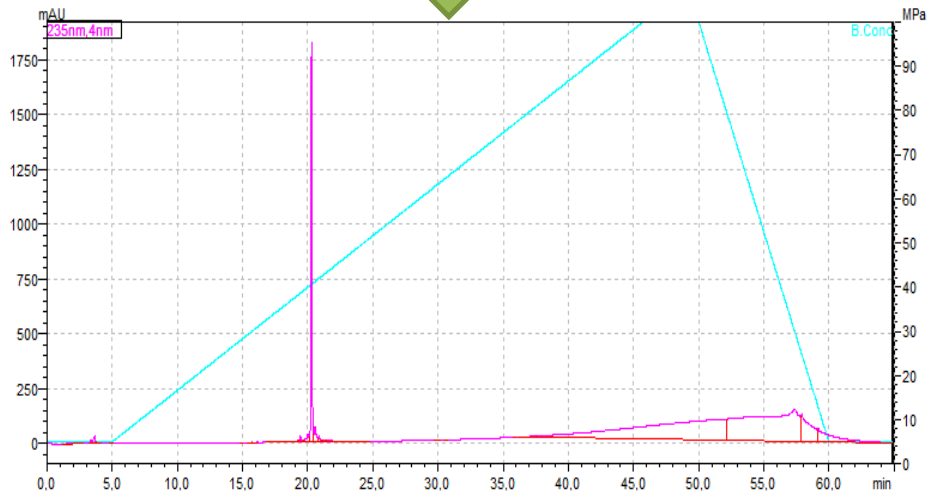
Таннины

Конденсированные таннины

Эпикатехин-(2β→O→5, 4β→6)-катехин

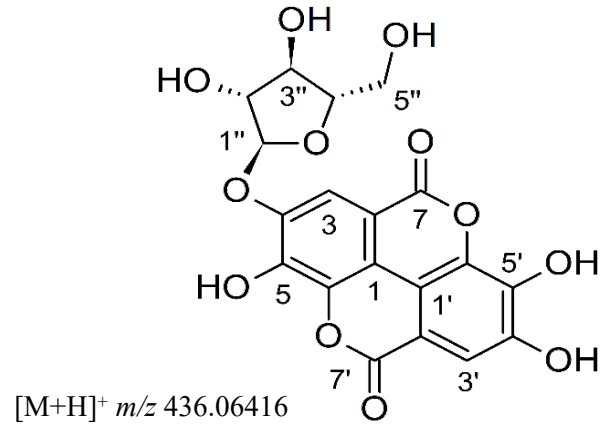


Источник: Водяника черная

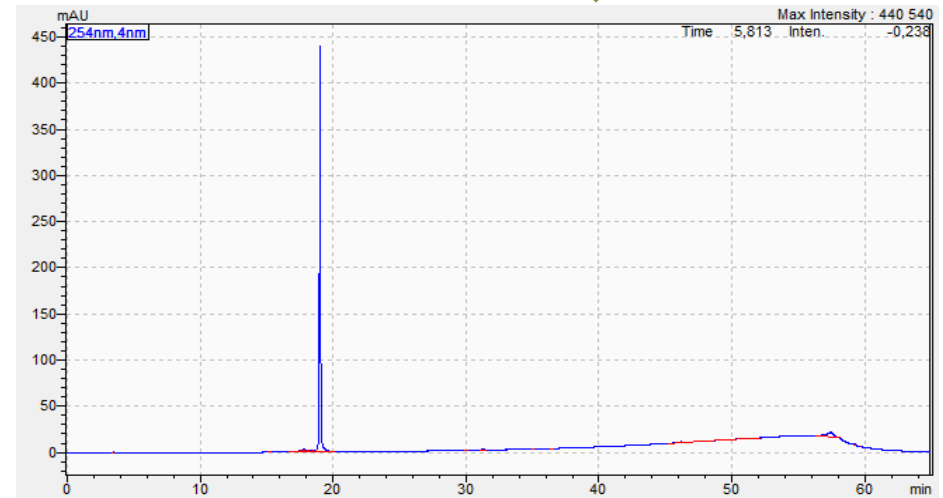


Гидролизуемые таннины

4-O-α-L-арабинофуранозилэллаговая кислота



Источник: Морошка обыкновенная

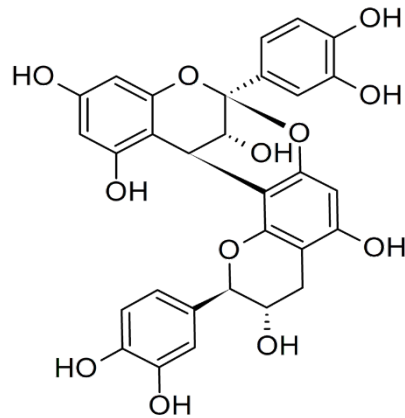


Индивидуальные соединения

Таннины

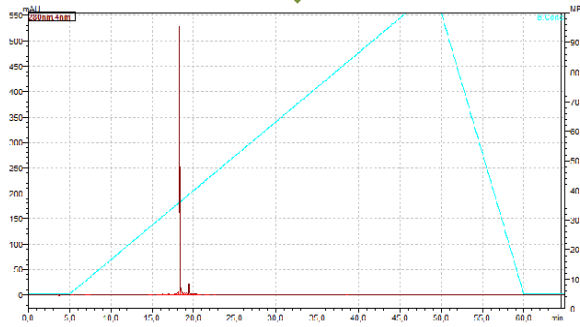
Конденсированные танины

Эпикатехин-(2 β →O→7, 4 β →8)-катехин
(Процианидин A1)

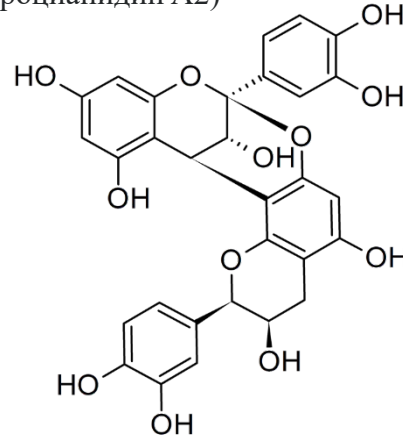


[M+H]⁺ m/z 577,1343

Источник: Водяника черная

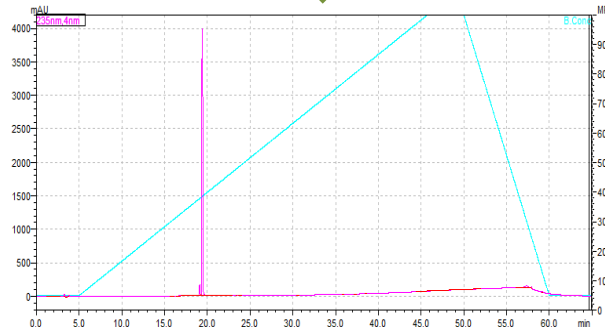


Эпикатехин-(2 β →O→7, 4 β →8)-эпикатехин
(Процианидин A2)

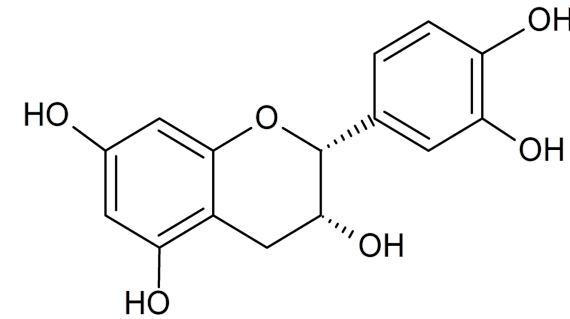


[M+H]⁺ m/z 577,1343

Источник: Водяника черная

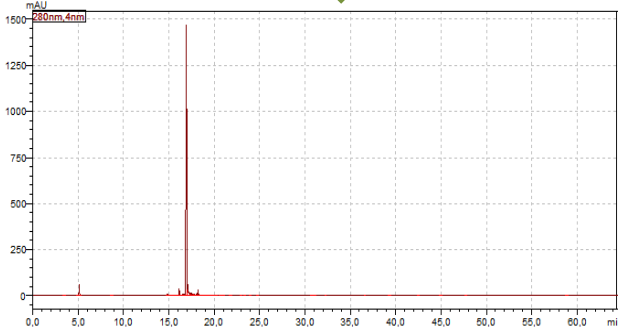


(-) эпикатехин



[M+H]⁺ m/z 291.08687

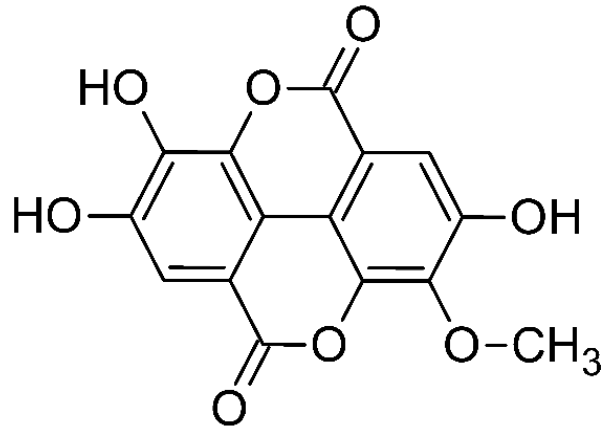
Источник: Морошка обыкновенная



Индивидуальные соединения

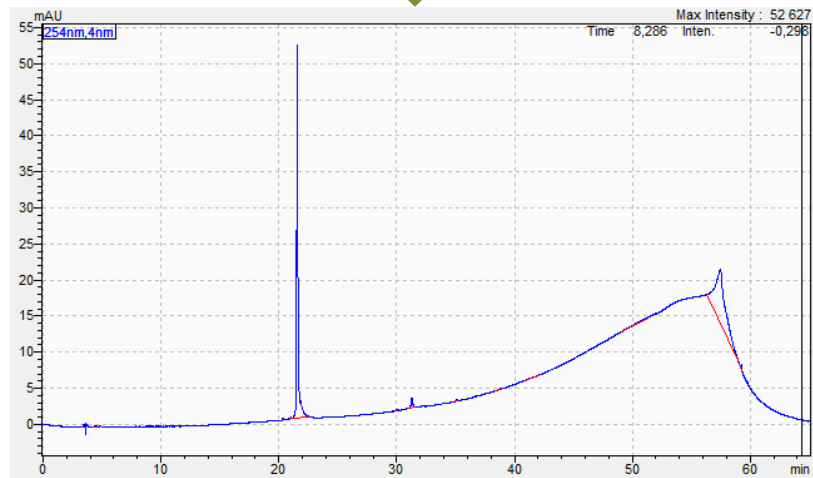
Таннины

3-метоксиэллаговая кислота

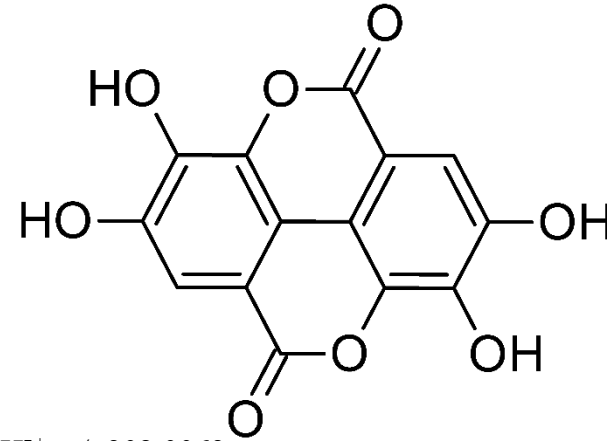


$[M+H]^+$ m/z 316.0219

Источник: Гравилат речной

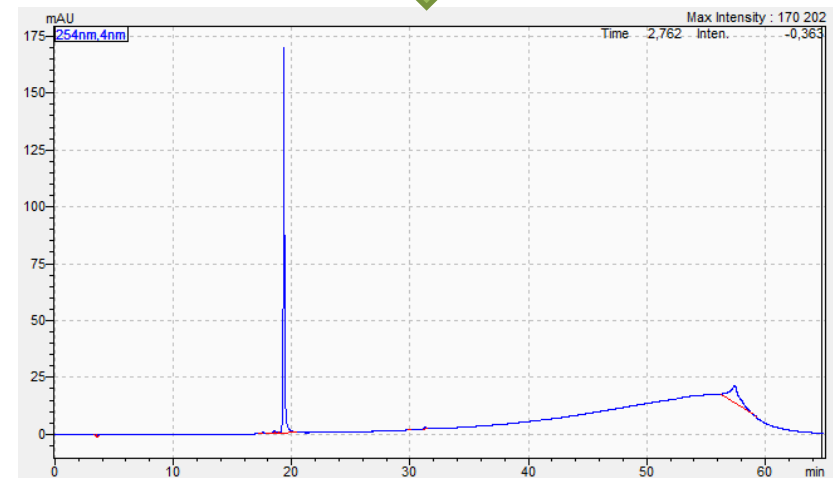


Эллаговая кислота



$[M+H]^+$ m/z 302.0063

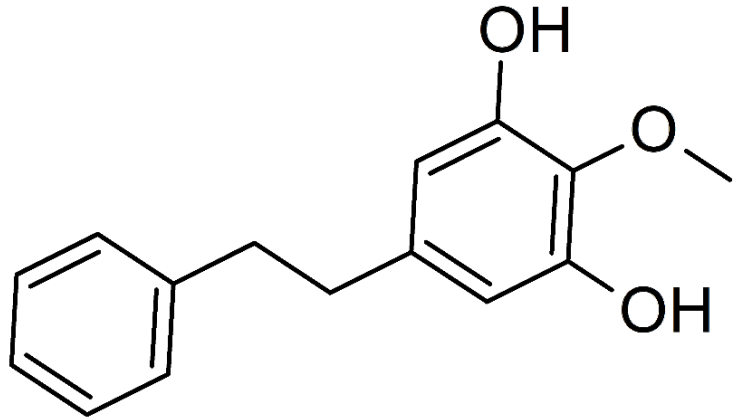
Источник: Гравилат речной



Новые природные соединения

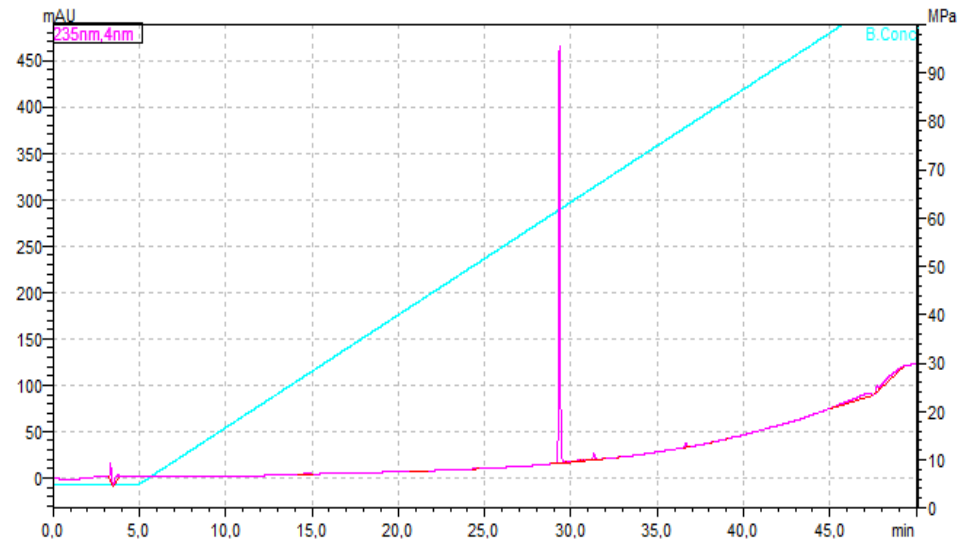
Фенилэтаноиды

1-(3,5-дигидрокси-4-метоксифенил)-2-фенил этан



[M+H]⁺ *m/z* 245,1164

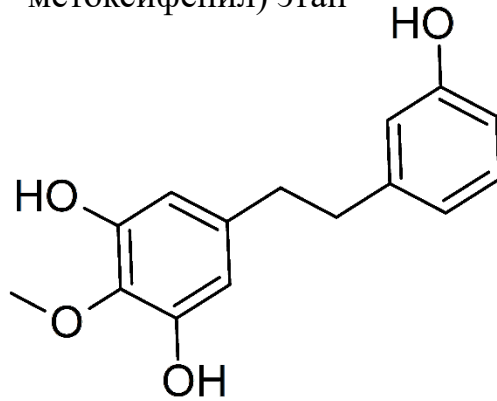
Источник: Водяника черная



Индивидуальные соединения

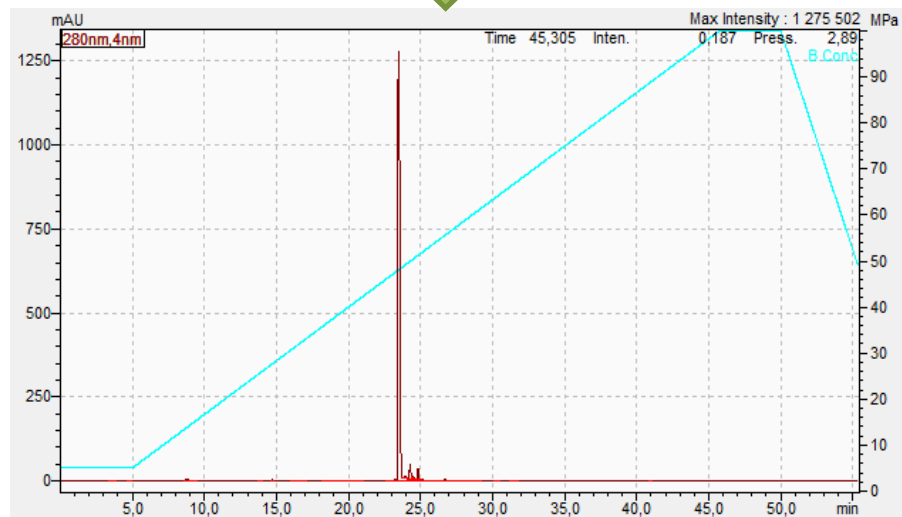
Фенилэтаноиды

1-(3-гидроксифенил)-2-(3,5-дигидрокси-4-метоксифенил) этан

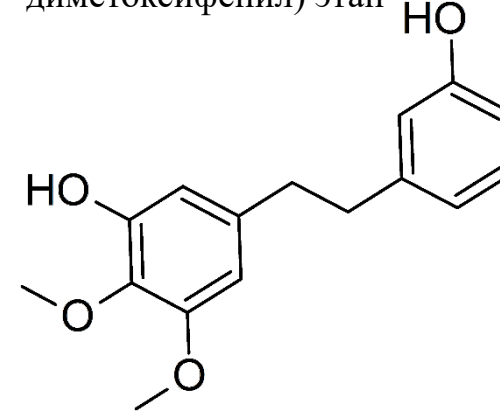


$[M+H]^+$ m/z 260.1049

Источник: Водяника черная

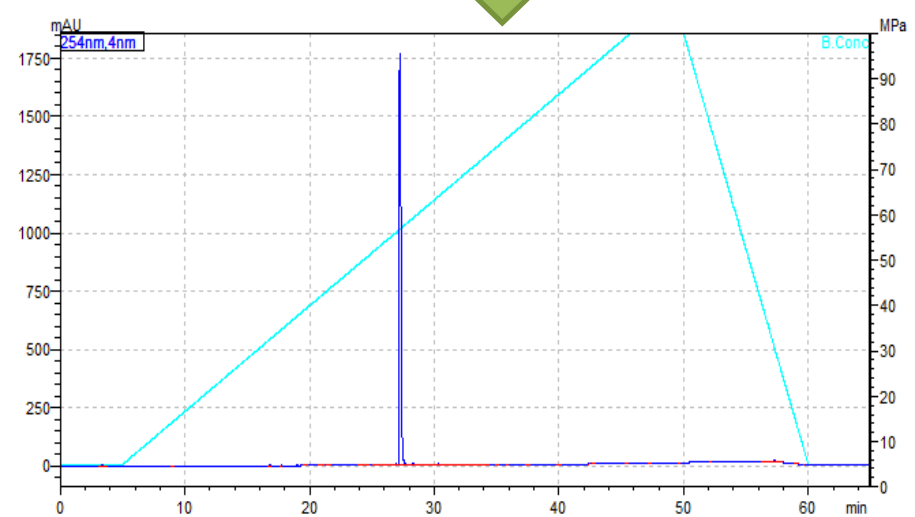


1-(3-гидроксифенил)-2-(3-гидрокси-4,5-диметоксифенил) этан



$[M+H]^+$ m/z 275.1265

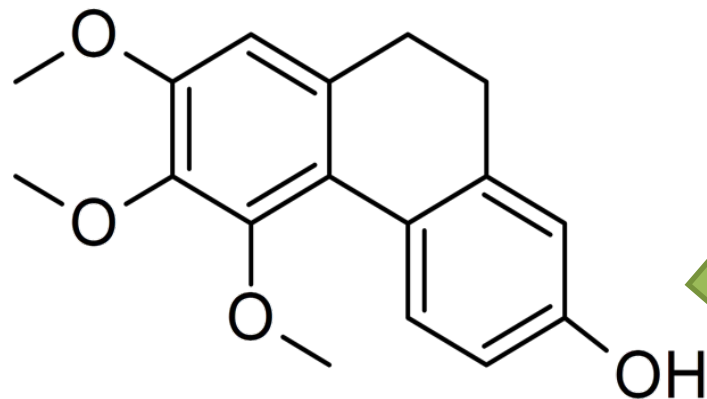
Источник: Водяника черная



Новые природные соединения

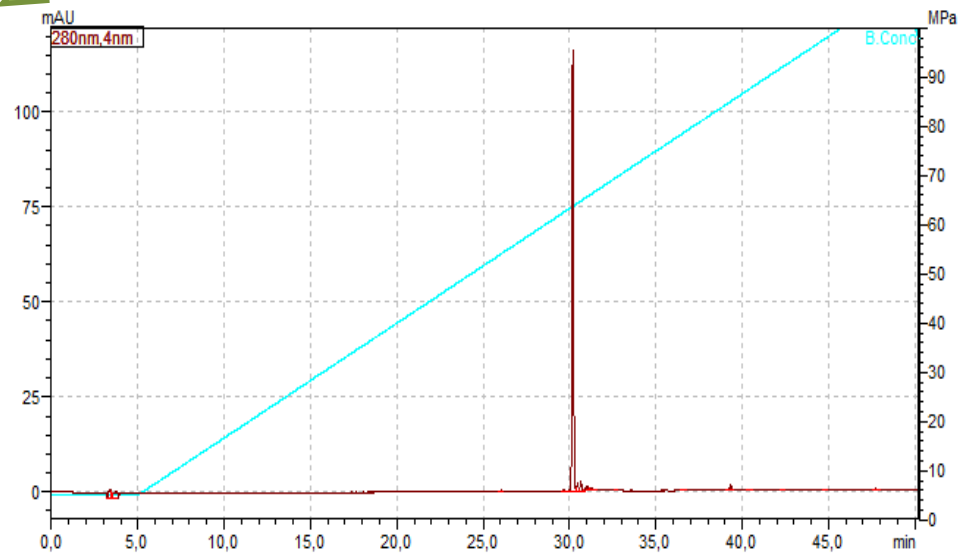
9,10-дигидрофенантрены

6-гидрокси-2,3,4-триметокси-9,10-дигидрофенантрэн



$[M+H]^+$ m/z 287.1271

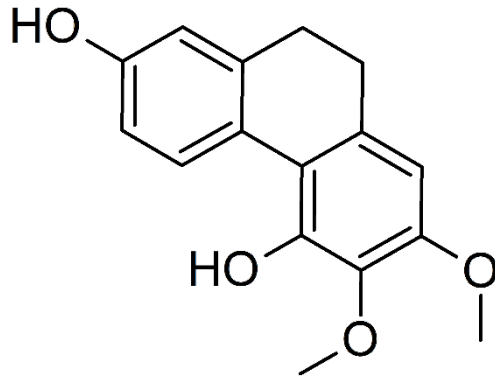
Источник: Водяника черная



Индивидуальные соединения

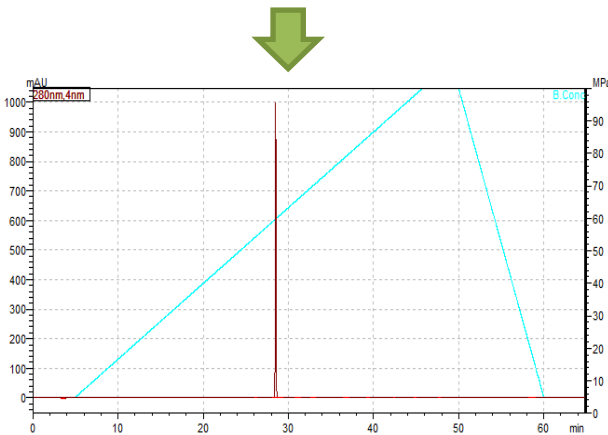
9,10-дигидрофенантроны

4,7-дигидрокси-2,3-диметокси-
9,10-дигидрофенантрен

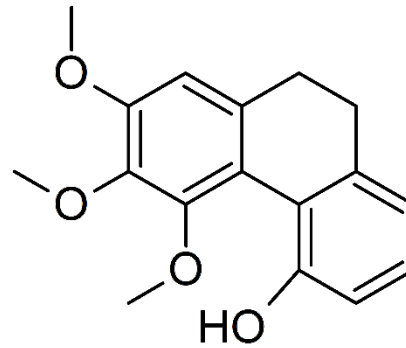


$[M+H]^+$ m/z 273.1128

Источник: Водяника черная

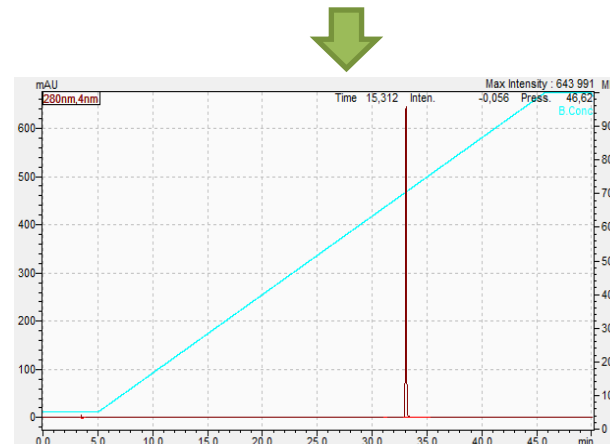


2,3,4-триметокси-5-гидрокси-
9,10-дигидрофенантрен

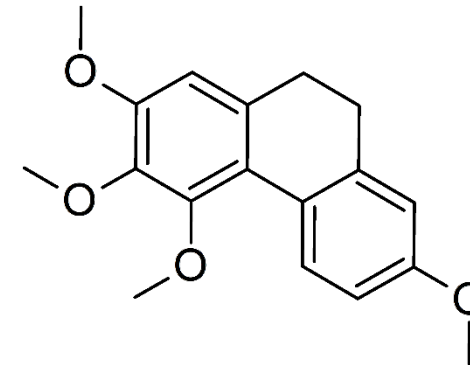


$[M+H]^+$ m/z 287.1271

Источник: Водяника черная

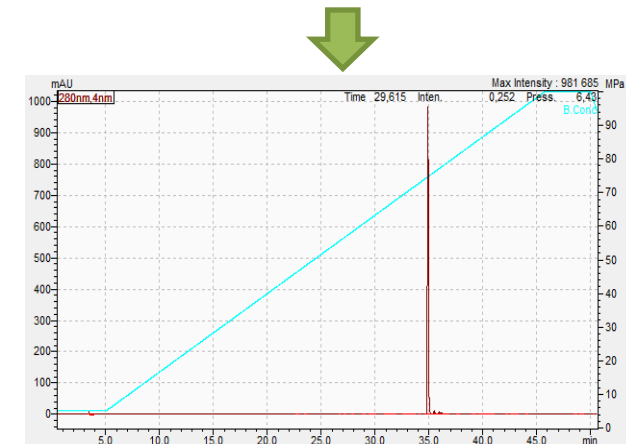


2,3,4,7-тетраметокси-
9,10-дигидрофенантрен



$[M+H]^+$ m/z 300.1362

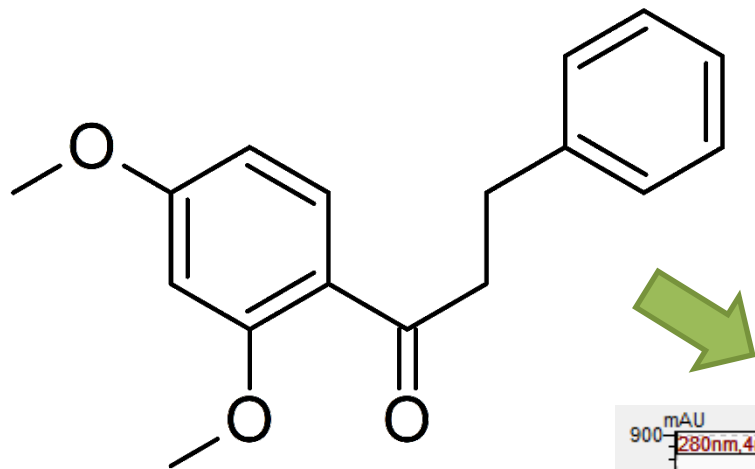
Источник: Водяника черная



Новые природные соединения

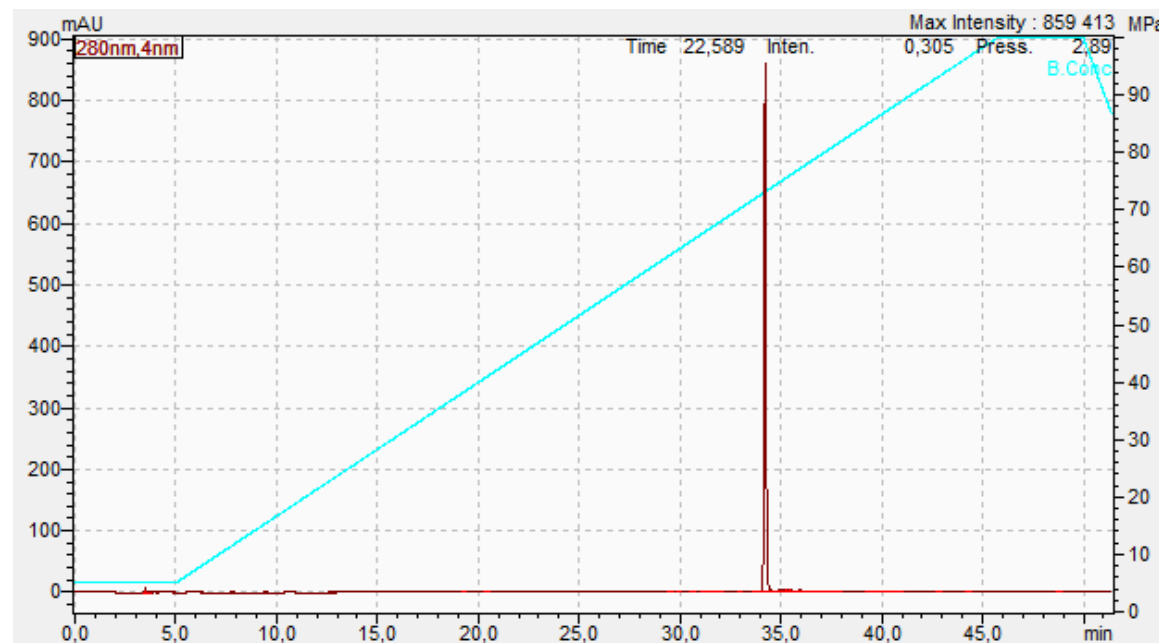
Дигидрохалконы

2', 4'-диметокси дигидрохалкон



$[M+H]^+$ m/z 270.1256

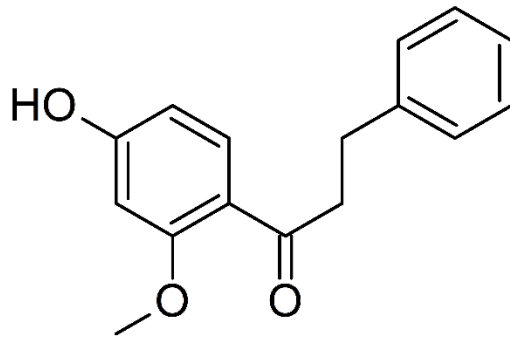
Источник: Водяника черная



Индивидуальные соединения

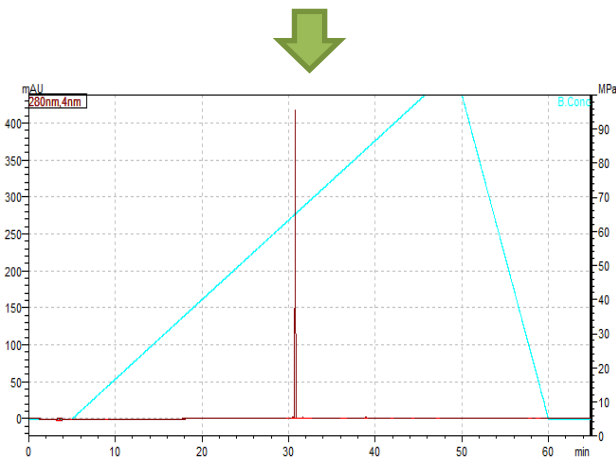
Дигидрохалконы

4'-гидрокси-2'-метокси
дигидрохалкон (метилэмпетрон)

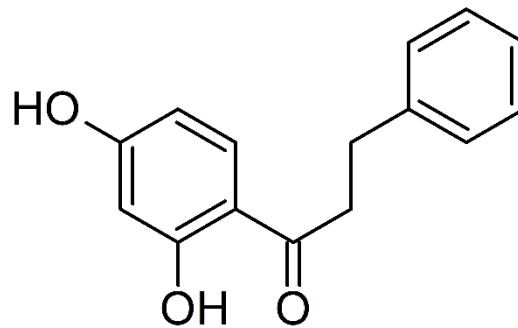


$[M+H]^+$ m/z 257.1182

Источник: Водяника черная

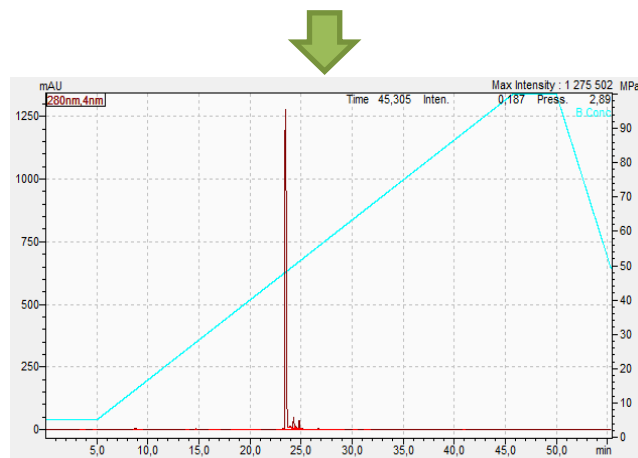


2',4'-дигидрокси
дигидрохалкон (эмпетрон)

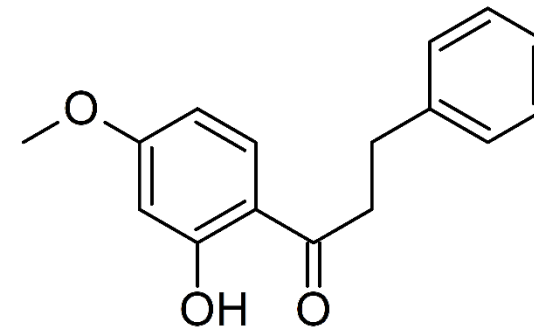


$[M+H]^+$ m/z 242.0243

Источник: Водяника черная

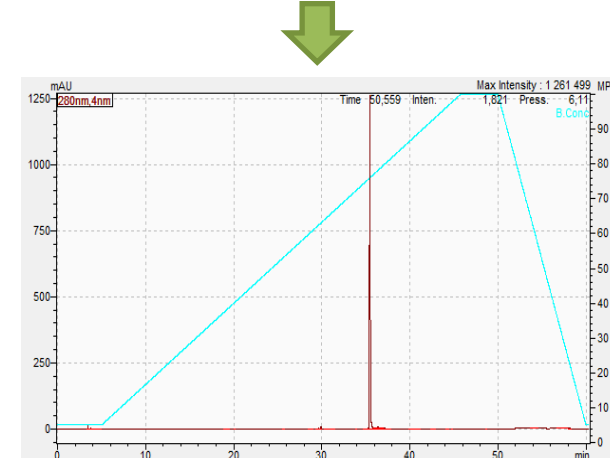


2'-гидрокси 4'-метокси
дигидрохалкон



$[M+H]^+$ m/z 257.1182

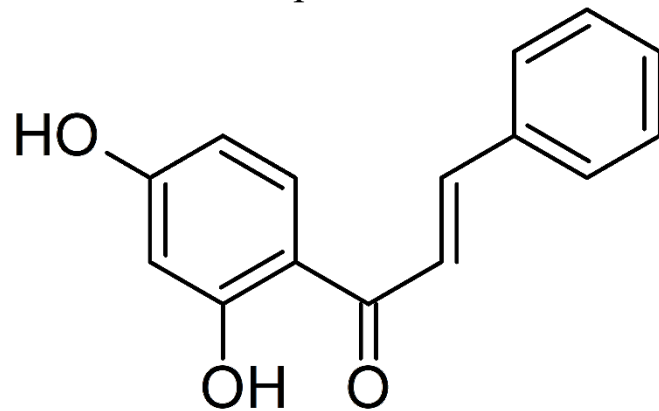
Источник: Водяника черная



Индивидуальные соединения

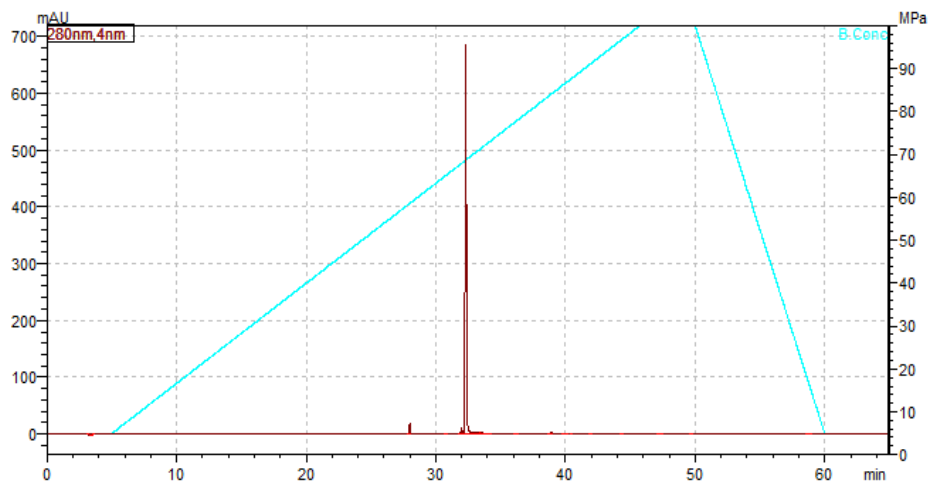
Халконы

2', 4'-дигидроксихалкон

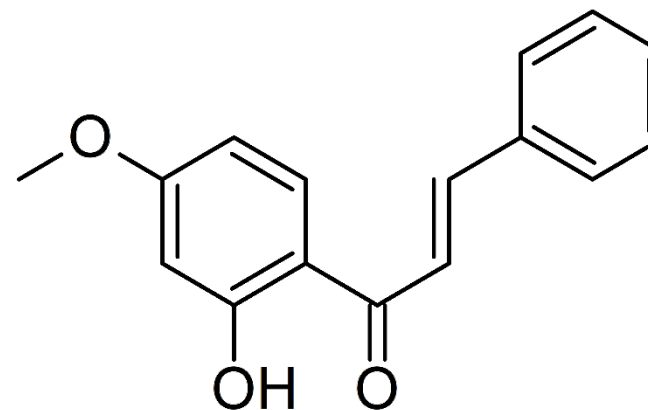


$[M+H]^+$ m/z 241.0847

Источник: Водяника черная

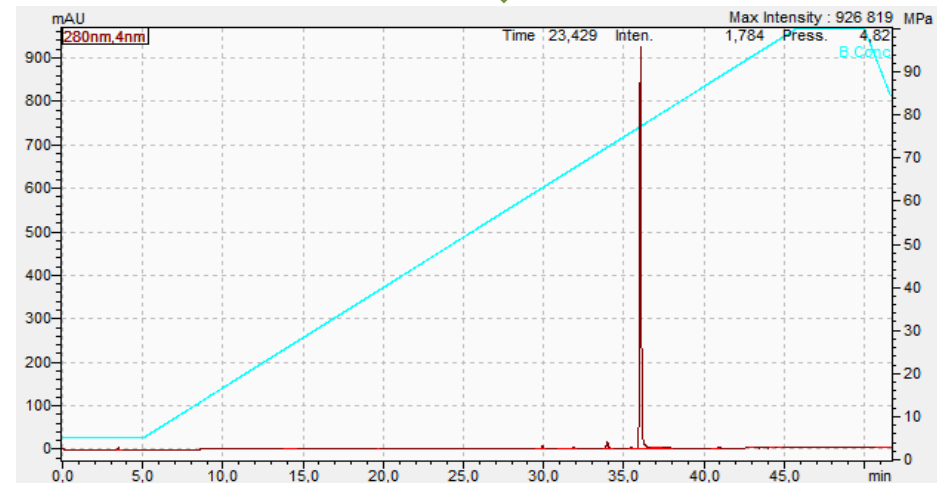


2'-гидрокси 4'-метоксихалкон



$[M+H]^+$ m/z 254.0943

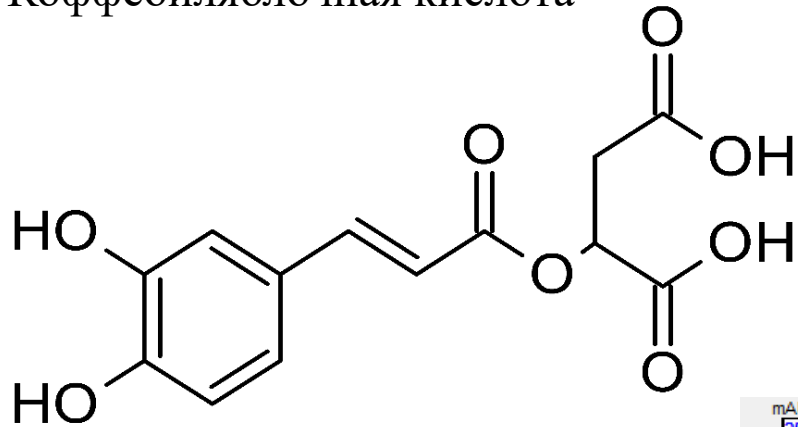
Источник: Водяника черная



Индивидуальные соединения

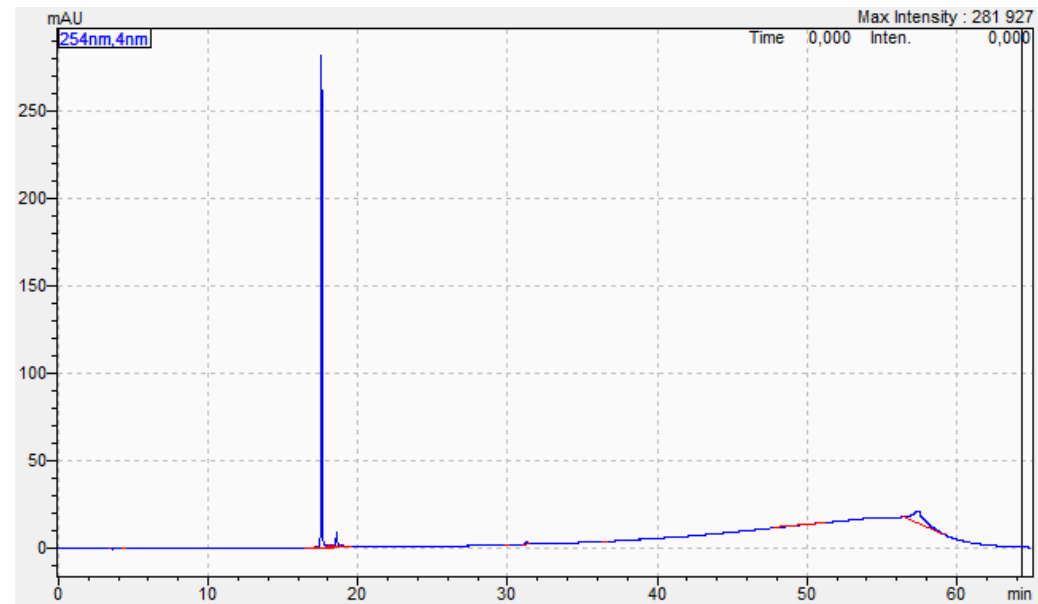
Фенолкарбоновые кислоты

Кофеоилляблочная кислота



[M+H]⁺ *m/z* 295.0454

Источник: Гравилат речной



Выделенные индивидуальные соединения

Номер п/п	Название соединений	Растение	Ориентировочное количество
С-гликозиды флавоноидов			
1	Апигенин-6-С-(2''-β-D-глюкопиранозил)-β-D-глюкозид	Касатик молочно-белый	3 мг
2	5-гидрокси-7,4'-диметоксифлавоон-8-С-(2''-О-α-L-рамнопиранозил)-β-D-глюкопиранозид (изоэмбинин)	Касатик молочно-белый	8 мг
3	2''',3'''-диацетилэмбенин	Морошка обыкновенная	5 мг
4	3''',4'''-диацетилэмбенин	Морошка обыкновенная	5 мг
5	Эмбинин	Морошка обыкновенная	3 мг
6	4'''-О-ацетил-эмбинин	Касатик молочно-белый	4 мг
7	2''',4'''-О-диацетил-эмбинин	Касатик молочно-белый	6 мг
8	6'',4'''-О-диацетил-эмбинин	Касатик молочно-белый	3 мг
Гликозиды глюкуроновых кислот			
9	Изорамнетин-бис-3,7-О-β-D-глюкуронид	Гравилат речной	21,6 мг
10	Кемпферол-бис-3,7-О-β-D-глюкуронид	Гравилат речной	13,3 мг
11	Кверцетин-3-О-β-D-глюкуронид (миквелианин)	Морошка обыкновенная	15 мг
12	Кверцетин-3-О-β-D-2''-галлоилглюкуронид	Морошка обыкновенная	11 мг
13	Кемпферол-3-О-β-D-глюкуронид	Морошка обыкновенная Гравилат речной	8 мг 9,7 мг
14	Кверцетин-бис-3,7-О-β-D-глюкуронид	Гравилат речной	14,0 мг
15	Изорамнетин-3-О-β-D-глюкуронид	Гравилат речной	11,4 мг

Выделенные индивидуальные соединения

Номер п/п	Названия соединений	Растение	Ориентировочное количество
Флавоноиды			
16	Изорамнетин-3-О-рутозид (нарциссин)	Золотарник канадский	3,02 мг
17	Кверцетин-3-О-β-D-6''-ацетилглюкопиранозид	Золотарник канадский	8,2 мг
18	6''-(4-гидроксициннамоил)-астрagalин	Гравилат речной	6,3 мг
19	Кемпферол-3-О-β-D-глюкопиранозид	Стальник полевой	2 мг
20	Кверцетин	Водяника черная Золотарник канадский	5 мг 3,34
21	Рутин	Водяника черная, Золотарник канадский	5 мг 6,93 мг
22	5,7-дигидрокси-6,8-диметил флаванон	Водяника черная	5 мг
Ксантоны			
23	Мангиферин	Касатик молочно-белый	3 мг
Изофлавоноиды			
24	Псевдобаптигенин-7-О-β-D-глюкопиранозид	Стальник полевой	5,11 мг
25	Формонетин-7-О-β-D-глюкопиранозид	Стальник полевой	6,92 мг
26	Псевдобаптигенин-7-О-6''-пролинил-β-D-глюкопиранозид	Стальник полевой	3,85 мг
27	Формонетин-7-О-6''-пролинил-β-D-глюкопиранозид	Стальник полевой	6,46 мг
Таннины			
28	Эпикатехин-(2β→О→5, 4β→6)-катехин	Водяника черная	1,6 мг
29	Эпикатехин-(2β→О→7, 4β→8)-катехин (Процианидин А1)	Водяника черная	3,58 мг
30	Эпикатехин-(2β→О→7, 4β→8)-эпикатехин (Процианидин А2)	Водяника черная	24,68 мг
31	(-) эпикатехин	Морошка обыкновенная	3,58 мг
32	4-О-α-L-арабинофуранозилэллаговая кислота	Морошка обыкновенная	2 мг
33	3-метоксиэллаговая кислота	Гравилат речной	10,5 мг
34	Эллаговая кислота	Гравилат речной	44,7 мг

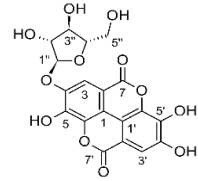
Выделенные индивидуальные соединения

Номер п/п	Название соединений	Растение	Ориентировочное количество
Фенилэтаноиды			
35	1-(3,5-дигидрокси-4-метоксифенил)-2-фенил этан	Водяника черная	20 мг
36	1-(3-гидроксифенил)-2-(3,5-дигидрокси-4-метоксифенил) этан	Водяника черная	15 мг
37	1-(3-гидроксифенил)-2-(3-гидрокси- 4,5-диметоксифенил) этан	Водяника черная	30 мг
9,10-дигидрофенантрены			
38	6-гидрокси-2,3,4-триметокси-9,10-дигидрофенантрен	Водяника черная	15 мг
39	4,7-дигидрокси-2,3-диметокси-9,10-дигидрофенантрен	Водяника черная	20 мг
40	2,3,4-триметокси-5-гидрокси-9,10-дигидрофенантрен	Водяника черная	10 мг
41	2,3,4,7-тетраметокси-9,10-дигидрофенантрен	Водяника черная	8 мг
Дигидрохалконы			
42	2', 4'-диметокси дигидрохалкон	Водяника черная	4 мг
43	4'-гидрокси-2'-метокси дигидрохалкон (метилэмпетрон)	Водяника черная	30,62 мг
44	2',4'-дигидрокси дигидрохалкон (эмпетрон)	Водяника черная	30 мг
45	2'-гидрокси 4'-метокси дигидрохалкон	Водяника черная	5 мг
Халконы			
46	2', 4'-дигидрокси халкон	Водяника черная	38,81 мг
47	2'-гидрокси 4'-метокси халкон	Водяника черная	10 мг
Фенолкарбоновые кислоты			
48	Кофеоиляблочная кислота	Гравилат речной	10,2 мг

Паспорта индивидуальных соединений

- 1) Код субстанции: RC14
- 2) Название соединения: 4-O- α -L-арабинофуранозилэллаговая кислота

3) Формула соединения:



- 4) ВЭЖХ хроматограмма индивидуального соединения.
- 5) УФ-спектр соединения.
- 6) Методика получения индивидуального соединения:

- Подробная методика выделения индивидуального соединения
- Характеристика метода аналитического ВЭЖХ, с указанием времени удерживания
- Характеристика метода препаративного ВЭЖХ, с указанием аналитической длины волны.

7) ЯМР-спектры соединения:

8) Таблица с описанием ЯМР-спектров:

- Описание положение протонов и углерода
- Описание химического сдвига
- Описание константы спин-спинового взаимодействия

9) Масс-спектр соединения, с уточнением фактической и расчетной массы молекулярного иона $[M+H]^+$
 $[M+H]^+ m/z$ 436.06416 (calc.436.0642)

10) Описание научной группы:

- 1) Уэйли А.К
 - Проведение многократной экстракции 100%
 - Проведение жидкость-жидкостной экстракции 100%
 - Очистка фракции на сорбентах 100%
 - Выделение соединения на препаративном ВЭЖХ 100%
 - Интерпретация масс- и ЯМР-спектров 100%
- 2) Понкратова А.О. - Систематизация данных и фиксация результатов 100%

СПРАВОЧНЫЕ СВЕДЕНИЯ

- 1) Группа соединения: гидролизуемый танин;
- 2) Ориентировочное количество: 2 мг
- 3) Статус: новое природное соединение

ПАСПОРТ СУБСТАНЦИИ RC14

- 1) Код субстанции: RC14
- 2) Название соединения: 4-O- α -L-арабинофуранозилэллаговая кислота.
- 3) Формула соединения:
- 4) ВЭЖХ:
- 5) УФ-спектр:

Максимумы УФ-поглощения: 252, 361 нм.

6) Методика выделения:

Объектом исследования послужили собранные в период цветения растения и высушенные листья *Valis (символита)*. Высушенные листья измельчались и просеивались через сито с диаметром 1 мм. 700 грамм высушенных и измельченных листьев подвергались многократной экстракции 90% этанолом (5000 мл) при комнатной температуре в течение трех дней. Полученный суммарный экстракт ступенчато до объема 1:1 после чего в него добавляли 100 мл воды. Суммарный экстракт затем подвергался многократной жидкостно-жидкостной экстракции в-с-фазой. Спиртовой остаток после добавления в него еще 300 мл воды многократно экстрагировался диэтилэфиром. Полученный после всех этапов экстракции спиртовой остаток после ступени до 100 мл на ротационно-вакуумном аппарате Нейбюль при 60°C и выносился на вакуум с Дилсон HP-20. Колонку элюировали спирта 100% водой, а затем 100% этанолом. Очищенная фракция, собранная при элюировании колонки HP-20 100% этанолом выпаривали досуха и подвергали в минимальном объеме 90% этанола. Дилуэнтный раствор этого материала на колонку с сорбентом LH-20 и элюировали диэтилэфиром 90% этанолом. Полученные надфракции анализировались методом ВЭЖХ с диодамиодной детекторной и ТСХ в пакете ВЭЖХ 441.23. Фракция, содержащая соединение RC7 в дальнейшем была подвергнута препаративной ВЭЖХ, для выделения соединения в индивидуальном виде.

Характеристика метода аналитического ВЭЖХ:
 Хроматографическая колонка «KINETEX-SIL» 1.8- μ m, 25cm x 4.6 mm, 5 mm.
 Температура анализа -40°C. Элюент вода (компонент А), ацетонитрил (компонент В) с содержанием ТФУ 0,1%.

Время (мин)	Скорость потока (мл/мин)	Концентрация компонента А (%)	Концентрация компонента В (%)
0,01	1,00	95	5
5,00	1,00	95	5
43,75	1,00	0	100
250,00	1,00	0	100
60,00	1,00	95	5
65,00	1,00	95	5

Время удерживания: 19.011 мин.

Характеристика метода препаративного ВЭЖХ:
 Хроматографическая колонка «Kinetex» 100- μ m-SIL, 250 x 10 mm. Скорость потока 40 мл/мин. Элюент вода (компонент А), ацетонитрил (компонент В) с содержанием ТФУ 0,1%.

Время (мин)	Скорость потока (мл/мин)	Концентрация компонента А (%)	Концентрация компонента В (%)
0,00	40,000	95	5
5,00	40,000	95	5
40,00	40,000	50	50
45,00	40,000	95	5

Длина волны: 254 нм.
 Аналитическая колонка «L-T. Дакел» класса ВЭЖХ.
 Полученная фракция упаривалась и дефидрировалась.

7) ЯМР-спектры:

1H

13C

2D NMR Spectra:

- COZY**
- NOESY**

2D NMR Spectra:

- HMBC**

8) Описание ЯМР-спектров:

Положение	Химический сдвиг
1'-CH	172 (H, s)
2'-CH	7.58 (H, s)
1''-CH	5.62 (H, d, 1.0 Hz)
2''-CH	4.35 (H, dt, 4.1, 1.0 Hz)
3''-CH	3.86 (H, dt, 6.5, 4.1 Hz)
1'''-CH	4.35 (H, m)
2'''-CH	3.60 (H, dt, 11.7, 2.7 Hz)
3'''-CH	3.48 (H, dt, 11.7, 5.5 Hz)
D ₂ O	
1-C	107.9
2-C	136.5
3-C	142.3
4-C	147.0

9) Масс-спектр:

$[M+H]^+ m/z$ 436.06416 (calc.436.0642)

10) Описание научной группы:

- 1) Уэйли А.К
 - Проведение многократной экстракции 100%
 - Проведение жидкость-жидкостной экстракции 100%
 - Очистка фракции на сорбентах 100%
 - Выделение соединения на препаративном ВЭЖХ 100%
 - Интерпретация масс- и ЯМР-спектров 100%
- 2) Понкратова А.О. - Систематизация данных и фиксация результатов 100%

СПРАВОЧНО:

- 1) Группа соединений: Гидролизуемый танин.
- 2) Ориентировочное количество: 2 мг
- 3) Статус: новое природное соединение

Компьютерный прогноз биологической активности

С-гликозиды флавоноидов

Акцепторы свободных радикалов (антиоксидантное действие), хемопревентивное, кардиопротекторное

Эмбинин и его ацетатные производные (RC 1-3, IL 10-12) также проявляют гепатопротекторное действие

6'', 4'''-О-ацетил эмбинин дополнительно обладает антиканцерогенной активностью

Глюкурониды флавоноидов

Акцепторы свободных радикалов (антиоксидантное действие), ингибиторы перекисного окисления липидов, агонисты целостности мембран, гемостатическое, кардиопротекторное

Кверцетин-бис-3,7-О-β-D-глюкуронид (GR 24) также является субстратом UDP-глюкуронозилтрансферазы и UGT1A (ферменты участвующие в метаболизме ксенобиотиков)

Агликоны и О-гликозиды флавоноидов

Акцепторы свободных радикалов (антиоксидантное действие), агонисты целостности мембран, ингибиторы проницаемости мембраны

Изорамнетин-3-О-рутозид (нарциссин) и *Кемпферол-3-О-β-D-глюкопиранозид* также проявляют кардиопротекторное действие

6''-(4-гидроксициннамоил)-астрагалин дополнительно проявляет антиканцерогенное действие

Компьютерный прогноз биологической активности

Ксантоны

Агонисты целостности мембран, увеличивают экспрессию гена TP53 (хемопревентивное)

Изофлавоноиды

Антипротозойное (лейшмания)

Формонетин-7-O-β-D-глюкопиранозид и *формонетин-7-O-6''-пролинил-β-D-глюкопиранозид* являются ингибиторами монофенол монооксигеназы

Формонетин-7-O-β-D-глюкопиранозид и *псевдобаптигенин-7-O-β-D-глюкопиранозид* проявляют также кардиопротекторное действие

У *псевдобаптигенин-7-O-β-D-глюкопиранозид* также наблюдается гепатопротекторное действие

Таннины

Агонисты целостности мембраны

4-O-α-L-арабинофуранозилэллаговая кислота является ингибитором ЦДФ-глицеринглицерофосфотрансферазы и ингибитор экспрессии гена фермента HIF1A

3-метоксиэллаговая кислота и *эллаговая кислота* являются ингибитор аспульвинон диметилаллилтрансферазы

Эллаговая кислота дополнительно является ингибитором хлордеконредуктазы (фермент метаболизма ксенобиотиков)

Компьютерный прогноз биологической активности

Фенилэтаноиды

Ингибитор аспульвинон диметилаллилтрансферазы

1-(3-гидроксифенил)-2-(3-гидрокси-4,5-диметоксифенил) этан дополнительно является , ингибитор линолеатдиолсинтазы и ингибитор экспрессии янус-киназы-2 (JAK2) (JAK2 поддерживает рост клеток рака груди)

Производные 9,10-дигидрофенантрена

6-гидрокси-2,3,4-триметокси-9,10-дигидрофенантрен и *4,7-дигидрокси-2,3-диметокси-9,10-дигидрофенантрен* является ингибитор экспрессии янус-киназы-2 (JAK2)

2,3,4-триметокси-5-гидрокси-9,10-дигидрофенантрен и *2,3,4,7-тетраметокси-9,10-дигидрофенантрен* являются ингибиторами аспульвинон диметилаллилтрансферазы

2,3,4,7-тетраметокси-9,10-дигидрофенантрен также является антагонистом тубулина (подавляя митоз, проявляют противоопухолевую активность)

Производные дигидрохалконов

Ингибитор аспульвинон диметилаллилтрансферазы

4'-гидрокси-2'-метокси дигидрохалкон (метилэмпетрон) дополнительно является ингибитор хлордеконредуктазы

2',4'-дигидрокси дигидрохалкон (эмпетрон) является ингибитором 3-фитазы

Производные халконов

2', 4'-дигидрокси халкон является ингибитор ферулоил эстеразы и монофенол монооксидазы

2'-гидрокси 4'-метоксигалкон является ингибитором 1-ацилглицерин-3-фосфат-О-ацилтрансферазы

Фенолкарбоновые кислоты

Коффеоиляблочная кислота является агонистом целостности мембран и ингибитор ферулоил эстеразы

Публикации

Литературные обзоры

1. М. Н. Пovyдыш, В. Г. Лужанин, Д. Ю. Ивкин, М. В. Белоусов, Г. П. Яковлев Перспективы использования фитотерапевтических средств при нарушениях жирового и углеводного обменов // Разработка и регистрация лекарственных средств — 2018. —№ 3 (24). С. 130–135. (ВАК, SCOPUS)
2. Оковитый С.В., Напалкова С.М., Пovyдыш М.Н., Лужанин В.Г., Гончаров М.Ю., Яковлев Г.П. Лекарственные растения как источник перспективных фармацевтических субстанций для коррекции нарушений углеводного обмена. Фармация, 2018; 67 (7): 8-13. (ВАК, SCOPUS)
3. Сулоев И.С., Дудецкая Н.А., Теслов Л.С., Лужанин В.Г., Яковлев Г.П. О некоторых видах рода Золотарник (обзор) // Здоровье и образование в XXI веке. – 2019. Т. 21. № 6. С. 68-76. (ВАК)
4. Уэйли А.К., Понкратова А.О., Теслов Л.С., Лужанин В.Г. Обзор вторичных метаболитов морошки и их биологической активности. Медико-фармацевтический журнал «Пульс». 2020. Т.22. № 7. С. 50-59. (ВАК)
5. Лужанин В.Г., Понкратова А.О., Уэйли А.К., Гришукова Е.А. Стальник полевой (*Ononis arvensis* L.) – перспективный источник веществ с различной биологической активностью. Вопросы фармацевтической химии. 2020. Т. 23. № 11. С. 46-52. DOI: 10.29296/25877313-2020-11-00 (ВАК)
6. Орлова А.А., Пovyдыш М.Н. Химические компоненты *GEUM RIVALE* L. и их биологическая активность. Фармация и фармакология. 2020. Т. 8. № 2. С. 133-146. (ВАК, SCOPUS)
7. Орлова А.А., Стругар Й., Штарк О.Ю., Жуков В.А., Лужанин В.Г., Пovyдыш М.Н. Использование подходов метаболомики в анализе лекарственных растений и фитопрепаратов (обзор). Разработка и регистрация лекарственных средств. 2021 ; 10(1):97-105. (ВАК, SCOPUS)

Публикации

Экспериментальные статьи

1. Whaley A.K., Ebrahim W., El-Neketi M., Ancheeva E., et al. New acetylated flavone C-glycosides from *Iris lactea*. *Tetrahedron Letters*. 2017. Vol.58. №22. P. 2171-2173. (SCOPUS)
2. Загорулько Е. Ю., Ожигова М. Г., Чемесова И. И., Лужанин В. Г. Количественное определение суммы флавоноидов в надземной части и настойке *Iris lactea (Iridaceae)* // *Химия растительного сырья* — 2018. — № 2. С. 105–113. (ВАК, SCOPUS)
3. Д. Ю. Ивкин, В. Г. Лужанин, А. А. Карпов, С. М. Минасян, Я. И. Полещенко, А. Э. Мамедов, М. Н. Повыдыш, В. В. Поройков, И. А. Наркевич Эмбинин – перспективное кардиотоническое средство растительного происхождения// *Разработка и регистрация лекарственных средств* — 2018. — № 3 (24). С. 166–170. (ВАК, SCOPUS)
4. Бычкова Н.В., Калашникова А.А., Уэйли А.К., Лужанин В.Г., Калинина Н.М., Шустов Е.Б., Оковитый С.В. Изучение иммуностропных эффектов флавонового гликозида эмбинина/ *Профилактическая и клиническая медицина*. 2019. № 4 (73). С. 77-82. (ВАК)
5. Lagunin, A., Povydysh, M., Ivkin, D., Luzhanin, V., Krasnova, M., Okovityi, S., Nosov A., Titova M., Tomilova S., Filimonov D., Poroikov V. (2020). Antihypoxic Action of Panax Japonicus, Tribulus Terrestris and Dioscorea Deltoidea Cell Cultures: In Silico and Animal Studies // *Molecular Informatics*. – 2020. – Vol. 39. – P. 1 – 12. (ВАК, SCOPUS)
6. Сулоев И.С., Яковлева О.В., Дудецкая Н.А., Лужанин В.Г. Морфолого-анатомическое изучение травы золотарника канадского (*Solidago canadensis L.*) // *Вопросы обеспечения качества лекарственных средств*. – 2020. Т.3. №29. С. 36-44. (ВАК)
7. Andrei K. Whaley., Vladimir G. Luzhanin., Stanislav I. Selivanov. Flavonoid C-glycoside rotameric conformational analysis using NMR-spectroscopy. *Magnetic resonance and its applications*. SPINUS-2020. P. 282-284. (SCOPUS)

Публикации

Экспериментальные статьи

8. Сулоев И.А., Понкратова А.О., Дудецкая Н.А., Теслов Л.С., Лужанин В.Г. О стандартизации травы золотарника канадского (*Solidago canadensis* L.). Фармация. 2020. № 8. (принята к печати в декабрьском номере 2020 г.) (**ВАК, SCOPUS**)
9. Orlova, A.A., Whaley A.K., Ponkratova A.O., Balabas, O.A., Smirnov, S.N., Povydysh, M.N. Two new flavonol-bis-3,7-glucuronides from the water avens (*Geum rivale* L.). *Phytochemistry Letters*, Volume 42, 2021, Pages 41-44. (**SCOPUS, Web of science**)
10. Anastasia O. Ponkratova., Andrei K. Whaley., Olga A. Balabas., Sergey N. Smirnov., Peter Proksch., Vladimir G. Luzhanin. A new bibenzyl and 9,10-dihydrophenanthrene derivative from aerial parts of crowberry (*Empetrum nigrum* L.). *Phytochemistry Letters*, Volume 42, 2021, Pages 15-17. (**SCOPUS, Web of science**)
11. Лужанин В.Г., Уэйли А.К., Понкратова А.О., Гришукова Е.А., Сулоев И.С., Смирнов С.Н., Серебряков Е.Б. Выделение индивидуальных соединений из надземной части стальника полевого (*Ononis arvensis* L.) и золотарника канадского (*Solidago canadensis* L.). Разработка и регистрация лекарственных средств. 2021; 10(1):83-89. (**ВАК, SCOPUS**)
12. Уэйли А.К., Понкратова А.О., Орлова А.А., Серебряков Е.Б., Смирнов С.Н., Прокш П., Ионов Н.С., Поройков В.В., Лужанин В.Г. ФИТОХИМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ВТОРИЧНЫХ МЕТАБОЛИТОВ ПОЛИФЕНОЛЬНОЙ ПРИРОДЫ В ЛИСТЬЯХ МОРОШКИ ОБЫКНОВЕННОЙ (*RUBUS CHAMAEMORUS* L.) // Химико-фармацевтический журнал. 2021. Т. 55. № 3. С. 22-27. (**ВАК, SCOPUS**)
13. Anastasiia O. Ponkratova, Andrei K. Whaley, Anastasia A. Orlova, Sergey N. Smirnov, Evgeny B. Serebryakov, Peter Proksch & Vladimir G. Luzhanin (2021): A new dimethoxy dihydrochalcone isolated from the shoots of *Empetrum nigrum* L., *Natural Product Research*. (**ВАК, SCOPUS**)

ПОИСК ДАЛЬНЕЙШЕЙ ТРАЕКТОРИИ !???

- Скрининг биологической активности выделенных природных соединений методами *in vitro*, определение целевых перспективных молекул;
- Нарботка перспективных природных субстанций для фармакологического исследования методами *in vitro* и *in vivo*;
- Химический синтез и модификация перспективных природных молекул;
- Построение моделей компьютерного прогноза фармакологической активности индивидуальных веществ и их смесей *in silico*;
- Разработка методик контроля качества лекарственного сырья по содержанию целевых индивидуальных химических соединений, регистрация, хранение и учёт новых стандартных образцов.



Пермская
государственная
фармацевтическая
академия

ТЕКУЩИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПГФА

- Кафедра ботаники и фармацевтической биологии:
 - род *Linaria*
 - род *Galega*
 - род *Verbascum*
 - семейство *Lamiaceae*

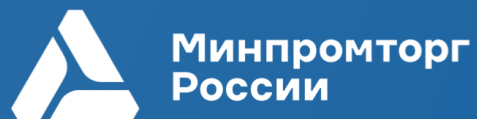
- Кафедра микробиологии:
 - Исследование антибактериальной и противогрибковой активности выделенных индивидуальных соединений



Пермская
государственная
фармацевтическая
академия

Спасибо за внимание!

ОРГАНИЗАТОРЫ



S GROUP

ГЕНЕРАЛЬНЫЙ ПАРТНЕР



СТРАТЕГИЧЕСКИЙ ПАРТНЕР



ГЕНЕРАЛЬНЫЙ
ИНФОРМАЦИОННЫЙ ПАРТНЕР



ГЕНЕРАЛЬНЫЙ ИНФОРМАЦИОННО-
АНАЛИТИЧЕСКИЙ ПАРТНЕР

Фармацевтический
ВЕСТНИК

СТРАТЕГИЧЕСКИЙ
ИНФОРМАЦИОННЫЙ ПАРТНЕР

ФАРММЕДПРОМ