

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Павловой Аллы Викторовны
«Изучение производных природных монотерпеноидов в качестве основы для создания
высокоэффективных противопаркинсонических и анальгетических лекарственных
средств»

на соискание ученой степени доктора биологических наук
по специальности: 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология

Диссертация посвящена решению одной из важных и актуальных проблем современной фармакологии – направленному поиску на основе производных природных соединений, монотерпеноидов, новых лекарственных веществ, обладающих комплексом противопаркинсонических и анальгетических свойств. В настоящее время разработка подобных полифункциональных мультитаргетных психотропных средств с сочетанной активностью является одним из магистральных направлений в лечении нейродегенеративных заболеваний.

Исследование носит фундаментально-прикладной характер. Работу отличает корректно поставленная цель, грамотно сформулированные задачи, адекватно подобранные методы исследования. Бесспорны научная новизна и практическая значимость полученных результатов.

Проведенное исследование характеризуется тщательностью выбора и подготовки исходных материалов и методов: 1) проведен специальный отбор 2272 экспериментальных животных; 2) выбраны для экспериментального изучения 76 веществ, производных монотерпеноидов (–)-вербенон и (–)-изопулегола, с весьма разнообразной химической структурой; 3) определены и валидированы основные экспериментальные методики, релевантные изучаемым фармакологическим свойствам: а) поведенческий тест «открытое поле»; б) четыре теста индуцированной токсичности, реализованные посредством специальных фармакологических агентов; в) модель паркинсонического синдрома, вызываемого введением нейротоксина МФТП, в экспериментах разной длительности; г) модель каталепсии, вызванной трифтазином; г) методика определения содержания дофамина в стриатуме с помощью ВЭЖХ; д) методика определения исследуемых веществ в плазме крови и головном мозге; е) методика оценки нейроресторационных свойств исследуемых веществ; ж) гистологические методы; з) тесты «уксусные корчи» и «горячая пластина»; и) модель формалинового воспаления; к) методика определение ульцерогенного действия.

Выполнен предварительный скрининг 76 новых соединений на противосудорожную активность, выявлено вещество-лидер № 2 (1R,2R,6S)-3-метил-6-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-3-ен-1,2-диол с потенциальным выраженным противопаркинсоническим действием.

Анализ зависимостей «структура-активность» позволил установить основные характеристики и структурные особенности наличия у изучаемых производных монотерпеноидов противопаркинсонических свойств, в том числе связанных с

оптической изомерией.

В результате последующего углубленного изучения найденного перспективного диола с применением всего комплекса вышеперечисленных методик автором было доказано, что вещество № 2 обладает выраженной противопаркинсонической активностью в совокупности с низкой токсичностью, противосудорожным и обезболивающим эффектом, проявляет дофаминомиметическое и холинолитическое действия.

Также выполнен предварительный скрининг 42 новых соединений на анальгетическую активность на моделях висцеральной боли и термического раздражения. Выявлены четыре вещества-лидера с выраженным анальгетическим действием.

Анализ зависимостей «структура-активность» позволил установить основные характеристики и структурные особенности наличия у изучаемых производных монотерпеноидов анальгетических свойств.

В результате последующего углубленного изучения найденных перспективных веществ автором было доказано, что механизм анальгетического действия трех соединений реализуется через каннабиноидную систему; дополнительно для некоторых соединений через серотониновые, $\alpha 2$ -адреналиновые, D1 и D2 дофаминовые и М-холиновые рецепторы.

Необходимо отметить профессиональное использование автором экспериментальных фармакологических методик, выполненных с применением современных автоматизированных установок с последующей компьютерной обработкой результатов.

Особо следует подчеркнуть, что автором в результате комплекса проведенных испытаний *in vivo* и *in vitro* найдены соединения с ярко выраженным противопаркинсоническим действием и четыре соединения с высокой анальгетической активностью.

Замечательно, что данная работа выполнена комплексно и логически последовательно: 1) осуществлен экспериментальный скрининг новых производных природных монотерпеноидов, выявлены наиболее активные вещества; 2) проведено детальное углубленное изучение найденных соединений-лидеров на механизмы формирования релевантных видов активности; 3) выявлены закономерности, описывающие зависимость этих видов активности от структуры новых соединений; 4) исследованы токсические и побочные эффекты соединений-лидеров.

Как итог, найденное вещество-лидер № 2 допущено для прохождения первого этапа клинических испытаний в качестве противопаркинсонического средства.

Замечаний по автореферату диссертации нет. В целом работа построена логично, реферат диссертации хорошо оформлен и иллюстрирован, стиль изложения содержателен и корректен. Достоверность данных не вызывает сомнения, выводы соответствуют полученным результатам. Диссертационная работа выполнена на

высоком научном и методическом уровне, практически значима.

Исследования были поддержаны пятью грантами РФФИ, грантом ФЦП и выполнены в рамках крупной базовой научной программы СО РАН.

Основные результаты диссертации обсуждались на 6 международных и российских конференциях, подтверждены 20 публикациями в ведущих рецензируемых научных журналах, рекомендованных Минобрнауки РФ и индексируемых в Web of Science и SCOPUS, из которых 12 статей опубликованы в журналах первой и второй квартилей; получены 11 патентов на фармакологически активные вещества.

Все вышесказанное позволяет утверждать, что диссертационная работа А.В.Павловой на тему «Изучение производных природных монотерпеноидов в качестве основы для создания высокоэффективных противопаркинсонических и анальгетических лекарственных средств» является завершенной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной проблемы фармакологии, и полностью соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, изложенным в п. 9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842 (в ред. Постановлений Правительства РФ № 335 от 21.04.2016, № 748 от 02.08.2016), а автор работы, Павлова Алла Викторовна, заслуживает присуждения искомой степени доктора биологических наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

Заведующий лабораторией информационных технологий в фармакологии и компьютерного моделирования лекарств Научного центра инновационных лекарственных средств ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России,
профессор кафедры фармакологии и биоинформатики ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России,
доктор биологических наук по специальности 14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология),
старший научный сотрудник ВАК (доцент)

Васильев Павел Михайлович

400131, Волгоград, пл. Павших борцов, 1,
ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Научный центр инновационных лекарственных средств, лаборатория информационных технологий в фармакологии и компьютерного моделирования лекарств.

Тел. +7 (8442) 40-30-04 доб. 114.

Адрес электронной почты: pvassiliev@mail.ru.

Подпись П. М. Васильева удостоверяю:

