

«УТВЕРЖДАЮ»

ИО директора Федерального государственного
бюджетного учреждения науки Институт

физиологически активных веществ

Российской академии наук



д.х.н.

С.А. Лермонтов

«21» января 2022г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт физиологически активных веществ» Российской академии наук на диссертацию Павловой Аллы Викторовны на тему «Изучение производных природных монотерпеноидов в качестве основы для создания высокоэффективных противопаркинсонических и анальгетических лекарственных средств», представленной на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

Актуальность диссертационного исследования

Болезнь Паркинсона (БП) – хроническое, неуклонно прогрессирующее, неизбежно инвалидизирующее заболевание, широко распространенное среди лиц пожилого возраста, занимает второе место в мире по распространённости среди нейродегенеративных заболеваний. Согласно исследованиям Организации Объединенных Наций (2015г.) численность пожилого населения в мире с 2000г. увеличилось на 48% и ожидается дальнейший рост данного показателя на 56% (2015-2030гг.). Следовательно, количество пациентов с БП в ближайшие десятилетия резко возрастёт как во всем мире, так и в России. На текущий момент применяемая современная фармакотерапия позволяет лишь улучшить качество жизни и временно затормозить прогрессирование болезни Паркинсона. Также актуальной проблемой на сегодняшний день является невозможность современными методами лечения обеспечить адекватное снижение продолжительности и/или степени облегчения болевого синдрома.

Диссертационная работа Павловой А.В. посвящена поиску и разработке новых эффективных противопаркинсонических и анальгетических средств, используя

перспективный подход - разработку биологически активных соединений на основе природных монотерпеноидов, химические структуры которых имеют высокий потенциал для дальнейшей разработки новых ЦНС-активных лекарственных средств.

Научная новизна

В диссертационной работе Павлова А.В. представила результаты исследования впервые синтезированного кислородсодержащего производного ряда монотерпеноидов – диола, обладающего выраженной противопаркинсонической, противосудорожной и анальгетической активностью. Впервые автором показана зависимость противопаркинсонической активности изомеров и аналогов диола от химического строения. Обнаруженный активный метаболит диола – моноэпоксид диола, проявляет выраженную противопаркинсоническую активность и способен проникать через гематоэнцефалический барьер и стимулировать рост дофаминовых нейронов мозга животных с индуцированным паркинсоническим синдромом, увеличивая количество дофаминовых синапсов в стриатуме.

Впервые в ряду новых соединений, содержащих в химической структуре монотерпеноидные фрагменты автором обнаружены соединения, обладающие выраженной анальгетической активностью, в механизм действия которых вовлечены каннабиноидная, система, а также 5-HT₃-серотониновые, α_2 -адреналиновые, дофаминовые и мускариновые рецепторы ЦНС. Впервые показано, что перспективные соединения не угнетают двигательную активность животных и не оказывают раздражающего действия на слизистую желудка.

Значимость полученных результатов для науки и практики

Результаты выполненной работы имеют практическую значимость с точки зрения создания новых высокоэффективных препаратов для лечения болезни Паркинсона и болевого синдрома, которые позволят значительно улучшить качество жизни пациентов. Для диола, разработанного на основе природного монотерпеноида вербенон, доказана эффективность в качестве противопаркинсонического агента при отсутствии серьезных побочных эффектов. Изучение предположительного механизма действия диола позволяет предположить, что диол воздействует на патогенетические механизмы развития паркинсонического синдрома. В настоящее время диол проходит первый этап клинических испытаний в качестве противопаркинсонического лекарственного средства.

Новые соединения, обладающие анальгетической активностью, можно рассматривать как перспективные для разработки нового класса высокоэффективных анальгетических средств, опосредующие механизмы действия через каннабиноидную систему.

Павлова Алла Викторовна в диссертационной работе предложила решение актуальной фармакологической задачи по разработке новых противопаркинсонических и анальгетических средств, что несомненно является значимым научно-практическим результатом.

Степень обоснованности научных данных

Достоверность полученных результатов подтверждается проведением достаточного количества исследований, использованием современных методов, которые соответствуют поставленным задачам проведенной работы. Большой объем проведенных экспериментов позволили автору детально проанализировать 76 новых соединений, выбрать среди них наиболее активные и провести для них обширные углубленные исследования фармакологической активности для оценки перспективности дальнейшего использования в качестве противопаркинсонических и анальгетических средств.

Сформулированные в диссертации научные положения и выводы основаны на полученных в ходе исследований данных, продемонстрированных в приведенных таблицах и рисунках. Статистический анализ и интерпретация полученных результатов проведены с использованием современных методов обработки информации.

Общая характеристика диссертационной работы

Диссертационная работа Павловой А.В. состоит из введения, трех глав (обзора литературы, материалов и методов, результатов и обсуждения), заключения, выводов и списка литературы. Работа изложена на 276 странице машинописного текста, иллюстрирована 60 таблицами и 29 рисунками. Библиографические ссылки включают 426 источников, из которых 387 – публикации зарубежных авторов.

Введение отвечает предъявляемым к диссертационным работам требованиям. в нем обоснована актуальность исследования, определены его цель, задачи, научная новизна и научно-практическая значимость. Положения, выносимые на защиту сформулированы точно, корректно, полностью отражают результаты диссертационного исследования.

Обзор литературы написан понятным, легко воспринимаемым языком, отражает состояние различных аспектов исследуемой проблемы. Обзор литературы содержит

основные сведения об актуальности проблемы поиска новых лекарственных препаратов для лечения болезни Паркинсона и болевого синдрома. Отражены основные современные методы фармакотерапии данных патологий. Сделан обзор литературных данных фармакологических свойств монотерпеноидов, содержащихся в эфирных маслах растений, представляющих большой интерес в качестве основы для разработки новых лекарственных средств.

В главе «Материалы и методы исследования» диссертантом подробно описана методология проведенных исследований, которая основана с учетом рекомендаций «Руководства по проведению доклинических исследований лекарственных средств», а также международных протоколов исследований. Следует отметить, что набор использованных методик достаточен для решения поставленных задач.

В главе, посвященной изложению и обсуждению собственных результатов, автор последовательно, с логичными переходами между разделами представил полученные данные, провел их сравнительный анализ, представил краткое резюме.

В заключении диссертантом подведено краткое резюме, описывающее актуальность поставленной фармакологической задачи и результаты исследований, проведенных автором для ее решения.

Сформулированные в диссертации выводы обоснованы, корректно сформулированы, соответствуют поставленным задачам и непосредственно вытекают из фактического материала работы.

Автореферат и научные публикации отражают содержание диссертации, раскрывают положения, выносимые на защиту.

Личный вклад автора

Непосредственно соискателем разработана программа проведения комплекса фармакологических исследований, направленных на изучение фармакологической активности (противопаркинсонической, анальгетической, острой токсичности, оценки побочных эффектов и т. д.) новых соединений с использованием животных моделей, проведены экспериментальные исследования *in vivo*, выполнены обработка, анализ, интерпретация, систематизация полученных результатов.

Характеристика публикаций по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 24 печатные работы, из них 19 полнотекстовых статей и одна обзорная в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией

при Минобрнауки России для опубликования основных научных результатов диссертаций и входящих в международные базы данных (Scopus, Web of Science), получено 11 патентов РФ на изобретение.

Оформление диссертации и автореферата соответствует требованиям, предъявляемым к диссертационным исследованиям (ГОСТ Р 7.0.11). автореферат оформлен в соответствии с требованиями ВАК РФ и отражает основные результаты, описанные в диссертационной работе.

Общие замечания по работе

Диссертация подготовлена на высоком научном и методическом уровне и не вызывает замечаний по форме, способу изложения или содержанию работы. Результаты подтверждают основные положения, выносимые на защиту и не вызывают сомнений в их достоверности. Принципиальных замечаний, снижающих ценность проведенного исследования, нет. Тем не менее, при анализе диссертационной работы Павловой А.В. возникли следующий вопрос:

Судя по представленным в диссертации данным эпоксид диола проявляет более выраженную противопаркинсоническую активность и в меньшей дозе по сравнению с исходным веществом - диолом. Почему для клинических испытаний в итоге выбрали диол, а не его метаболит - эпоксид диола?

Заключение

Диссертация Павловой Аллы Викторовны на тему «Изучение производных природных монотерпеноидов в качестве основы для создания высокоэффективных противопаркинсонических и анальгетических лекарственных средств», представленной на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология, является законченной научно-квалифицированной работой. На основании выполненных автором исследований решена важная научная проблема в области фармакологии - обнаружены новые низкотоксичные соединения природного происхождения, обладающие выраженной противопаркинсонической и анальгетической активностью, что делает их перспективными в качестве основы для разработки новых лекарственных средств.

По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов обоснованности выводов диссертационная работа Павловой Аллы Викторовны соответствует всем требованиям п. 9 Положения о

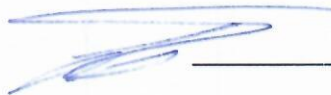
присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013г № 842 (в редакции от 01 октября 2018г), предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор, Павлова Алла Викторовна, заслуживает присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

Отзыв обсужден и одобрен на семинаре Отдела медицинской и биологической химии ИФАВ РАН, протокол №1 от 14.01.2022 г.

Заведующий лабораторией нейрорецепции

ФГБУН ИФАВ РАН

д.б.н.



В.В. Григорьев

142432, Московская область, г. Черноголовка

Северный проезд, дом 1.

Тел. +7(496)524-2650, e-mail: ipac@ipac.ac.ru

Подпись В.В. Григорьева заверяю:



Ученый секретарь ИФАВ РАН,

к.х.н. Т.Н. Великохатко

