

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 24.1.215.02, СОЗДАННОГО
НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО
НАУЧНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ «ТОМСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР РОССИЙСКОЙ
АКАДЕМИИ НАУК», ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ
СТЕПЕНИ ДОКТОРА НАУК

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 18 февраля 2022 года № 2

О присуждении Павловой Алле Викторовне, гражданину Российской Федерации, ученой степени доктора биологических наук.

Диссертация «Изучение производных природных монотерпеноидов в качестве основы для создания высокоэффективных противопаркинсонических и анальгетических лекарственных средств» по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология принята к защите 15 ноября 2021 года (протокол заседания № 25) диссертационным советом 24.1.215.02, созданным на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», 634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5, совет утвержден приказом Минобрнауки России от 24.01.2017 № 18/нк с частичными изменениями по составу (приказы Минобрнауки России от 28.09.2017 № 943/нк, от 18.12.2018 № 344/нк, от 28.01.2021 № 24/нк, от 09.06.2021 № 573/нк).

Соискатель Павлова Алла Викторовна, 20 декабря 1980 года рождения. Диссертацию на соискание ученой степени кандидата биологических наук «Поиск высокоэффективных противопаркинсонических средств в ряду монотерпеноидов» защитила в 2010 году в диссертационном совете, созданном на базе Учреждения Российской академии медицинских наук Научно-исследовательского института фармакологии Сибирского отделения РАМН. Работает старшим научным сотрудником лаборатории фармакологических исследований Федерального государственного бюджетного учреждения науки Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук.

Диссертация выполнена в лаборатории фармакологических исследований Федерального государственного бюджетного учреждения науки Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук.

Научный консультант – доктор биологических наук, профессор Толстикова Татьяна Генриховна, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук, лаборатория фармакологических исследований, заведующая.

Официальные оппоненты:

Галенко-Ярошевский Павел Александрович – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра фармакологии, заведующий;

Куликов Александр Викторович – доктор биологических наук, старший научный сотрудник, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», сектор генетических коллекций нейропатологий, заведующий, лаборатория фармакогенетики депрессий, главный научный сотрудник;

Шабанов Петр Дмитриевич – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Институт экспериментальной медицины», отдел нейрофармакологии имени академика РАМН С.В. Аничкова, заведующий
дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация – Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт физиологически активных веществ Российской академии наук, Московская область, г. Черноголовка, в своем положительном отзыве, подписанном Григорьевым Владимиром Викторовичем, доктором биологических наук, заведующим лабораторией нейрорецепции, указала, что 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-квалификационной 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 2013 г. № 842 (в редакции от 01 октября 2018 г.), 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.

Соискатель имеет 87 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации опубликовано 24 работы, из них в рецензируемых научных изданиях опубликовано 20 работ. Получено 11 патентов (RU) на изобретение. Общий объем публикаций – 5,6 п.л., личный вклад автора – 81,5%. В опубликованных работах изложены данные, описывающие результаты проведенных фармакологических исследований новых производных монотерпеноидов с целью выявления противопаркинсонической, анальгетической и других видов биологической активности. В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. Ardashov, O.V. Highly potent activity of (1R,2S,6S)-3-methyl-(prop-1-en-yl)cyclohex-3-ene-1,-diol in animal models of Parkinson's disease / O.V. Ardashov, A.V. Pavlova, I.V. Il'ina et al. // Journal of Medicinal Chemistry. – 2011. – V. 54. – P. 3866-3874.

2. Ardashov, O.V. Antiparkinsonian activity of some 9-N-, O-, S- and C-derivatives of 3-methyl-6-(prop-1-en-2-yl)cyclohex-3-ene-1,2-diol / O.V. Ardashov, A.V. Pavlova, D.V. Korchagina et al. // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. – 2013. – V. 21. – P. 1082–1087.

3. Ardashov, O.V. 3-Methyl-6-(prop-1-en-2-yl) cyclohex-3-ene-1,2-diol: the Importance of Functional Groups for Antiparkinsonian Activity / O.V. Ardashov, A.V. Pavlova, D.V. Korchagina et al. // *Medicinal Chemistry*. – 2013. – V. 9. – P. 731-739.

4. Pavlova, A. Synthesis and analgesic activity of stereoisomers of 2-(3(4)-hydroxy-4(3)-methoxyphenyl)-4,7-dimethyl-3,4,4a,5,8,8a-hexahydro-2H-chromene-4,8-diols / A. Pavlova, O. Mikhilchenko, A. Rogachev et al. // *Medicinal Chemistry Research*. – 2015. – V. 24. – P. 3821–3830.

5. Ardashov, O.V. A novel small molecule supports the survival of cultured dopamine neurons and may restore the dopaminergic innervation of the brain in the MPTP mouse model of Parkinson's disease / O.V. Ardashov, A.V. Pavlova, A.K. Mahato et al. // *ACS Chemical Neuroscience*. – 2019. – V. 16 (10). – P. 4337-4349.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы:

- из Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет» от заместителя директора по научной работе Института медицины и психологии В. Зельмана, заведующего лабораторией молекулярной патологии, доцента кафедры фундаментальной медицины, доктора биологических наук, доцента Пустыльняка В.О.;
- из Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» от ведущего научного сотрудника лаборатории функциональной нейрогеномики, доктора биологических наук Шишкиной Г.Т.;
- из Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный технический университет» от заведующего кафедрой «Органическая химия»,

доктора химических наук, кандидата фармацевтических наук, профессора Навроцкого М.Б.;

– из Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» от ведущего научного сотрудника лаборатории молекулярных механизмов патологических процессов, доктора биологических наук Августинович Д.Ф.;

– из Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института «Международный томографический центр» Сибирского отделения Российской академии наук от главного научного сотрудника, заведующего лабораторией «МРТ ТЕХНОЛОГИИ», доктора медицинских наук, профессора РАН Тулупова А.А.

– из Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации от заведующего лабораторией информационных технологий в фармакологии и компьютерного моделирования лекарств Научного центра инновационных лекарственных средств, профессора кафедры фармакологии и биоинформатики, доктора биологических наук, старшего научного сотрудника Васильева П.М.;

– из Казахского национального университета имени аль-Фараби от профессора кафедры химии и технологии органических веществ, природных соединений и полимеров, доктора химических наук, профессора Корулькина Д.Ю.

Все отзывы положительные, в них отмечается актуальность, новизна исследования, научно-методический уровень и практическая значимость работы, вопросов не содержат.

Отзыв от Навроцкого М.Б. содержит замечание стилистического характера: единственное замечание, которое можно было сделать, относится к формулировке цели. В моем понимании, имеет право на жизнь следующий вариант: комплексная фармакологическая оценка и обоснование новых терпеноидов, как платформы для создания высокоэффективных противопаркинсонических и анальгетических средств.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается их научным авторитетом, широкой известностью и

достижениями в области исследований диссертационной работы, наличием публикаций по сходной тематике с защищаемой диссертацией.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований: проведен фармакологический скрининг 76 новых производных монотерпеноидов, выявлены перспективные агенты, обладающие выраженной противопаркинсонической и анальгетической активностью, для которых проведены расширенные исследования с целью выяснения предположительного механизма действия.

Теоретическая значимость работы обусловлена тем, что: в ходе проведенного исследования в ряду впервые синтезированных производных природных монотерпеноидов выявлены перспективные соединения, обладающие выраженной противопаркинсонической и анальгетической активностью в сочетании с низкой токсичностью, и установлена связь их химической структуры с фармакологической активностью.

Значение полученных соискателем результатов для практики определяется тем, что: в результате проведенных исследований обнаружен новый класс соединений, обладающих выраженной противопаркинсонической и анальгетической активностью, что позволит использовать данные соединения в качестве основы для разработки эффективных противопаркинсонических и анальгетических средств. Значимым практическим результатом является получение для перспективного противопаркинсонического агента разрешения на проведение первой стадии клинических исследований в качестве противопаркинсонического средства.

Оценка достоверности результатов исследования выявила: проведенное в рамках диссертационной работы экспериментальное исследование выполнено на высоком научно-методическом уровне с использованием современного оборудования и приемов анализа, примененные в работе подходы соответствуют поставленным задачам. Достоверность полученных результатов подтверждается использованием актуальных методов исследования и адекватной статистической обработкой полученных данных, а также достаточным объемом экспериментального материала.

Личный вклад соискателя состоит в: разработке программы проведения комплекса исследований, направленных на изучение специфической

фармакологической активности (противопаркинсонической, анальгетической), острой токсичности, оценки побочных эффектов новых соединений с использованием моделей *in vivo*; проведении экспериментальных исследований, обработке, анализе, интерпретации и систематизации полученных данных; подготовке к печати основных результатов диссертационной работы в виде статей, тезисов и патентов.

В ходе защиты диссертации не было высказано критических замечаний.

Соискатель ответила на задаваемые ей в ходе заседания вопросы и привела собственную аргументацию оптимальности реализованных подходов получения результатов, их доказательности и научной значимости.

На заседании 18 февраля 2022 года диссертационный совет принял решение: считать, что диссертация содержит решение научной проблемы, имеющей важное значение для развития фармакологии, клинической фармакологии, по обнаружению новых низкотоксичных соединений, полученных модификацией монотерпеноидов природного происхождения, обладающих выраженной противопаркинсонической и анальгетической активностью, что делает их перспективными объектами в качестве основы для разработки новых противопаркинсонических и анальгетических лекарственных средств, и присудить Павловой Алле Викторовне ученую степень доктора биологических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 23 человек, из них 15 докторов наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология, участвовавших в заседании, в том числе очно – 18 человек и дистанционно – 5 человек, из 28 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за – 23, против – нет.

Председатель
диссертационного совета

Algarin

Жданов Вадим Вадимович

Ученый секретарь
диссертационного совета

Steve

Минакова Мария Юрьевна

Подпись Жданова В.В., Минаковой М.Ю. заверяю

Ученый секретарь
Томского НИМЦ

Temp

Хитринская Ирина Юрьевна

18 февраля 2022 г.

