



МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«ИНСТИТУТ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ
(ФГБНУ «ИЭМ»)

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук профессора ШАБАНОВА Петра Дмитриевича
на диссертацию ПАВЛОВОЙ Аллы Викторовны «Изучение производных
природных монотерпеноидов в качестве основы для создания
высокоэффективных противопаркинсонических и анальгетических
лекарственных средств», представленную к публичной защите
на соискание ученой степени доктора биологических наук
по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология

Актуальность проблемы

Поиск и изучение новых антипаркинсонических средств остается одной из ведущих биомедицинских проблем во всем мире. Это связано: 1) с широкой распространенностью заболевания, особенно у людей преклонного возраста, но способных к трудовой деятельности, 2) с прогрессивным типом течения болезни и, в конечном случае, ее некурабельностью, 3) с отсутствием эффективных фармакологических средств, за исключением препаратов L-дофы и некоторых дофаминомиметиков непрямого действия. Процесс лечения осложняется, прежде всего, тем, что клинически болезнь проявляется на поздних стадиях развития, когда около 80% дофаминергических нейронов уже погибли, хотя сохраняется рецепторный аппарат на иннервируемых дофаминергическими терминалями нейронах. Поэтому мишенями для фармакологического воздействия являются по сути 20% оставшихся дофаминергических нейронов, интактный рецепторный аппарат, ими иннервируемый (в основном дофаминергический) и компенсаторные пути, выполняющие противоположную функцию (в основном М-холинергические). Вроде бы немного, с точки зрения фармакологической. Но и немало, особенно при правильном подборе комбинаций для коррекции. И в этом отношении соединения растительного происхождения просто

незаменимы: они оказывают мягкое действие, к ним, как правило, не развивается привыкание, крайне редки пристрастие и толерантность, наконец, они имеют многие точки приложения, что также весьма полезно. Именно данной проблеме и посвящено диссертационное исследование А.В. ПАВЛОВОЙ, фундаментальное по сути, но направленное на практическое внедрение полученных результатов. Она поднимает целый новый пласт идей, уточняет методы их реализации, проводит анализ фармакологических возможностей, наконец, формулирует оригинальный подход к лечению нарушений паркинсонического типа, фактически обосновывает новую технологию лечения, разработанную и продуктивно примененную автором на практике.

Работа выполнена в рамках научно-исследовательских программ, разрабатываемых в ФГБУН «Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова» СО РАН (г. Новосибирск), где традиционно уделяют много внимания изучению фундаментальных и прикладных аспектов биомедицинской науки, что лишний раз подтверждает востребованность научного изучения данной проблемы.

Оценка наиболее значимых результатов, полученных автором

Целью исследования диссертанта было изучение фармакологической активности монотерпеноидов для оценки перспективности их использования в качестве противопаркинсонических и анальгетических средств. На основании цели сформулированы конкретные задачи исследования (их 8), касающиеся главным образом проведения фармакологических исследований новых кислородсодержащих производных пара-ментолового ряда с акцентом на наличие антипаркинсонической активности, углубленного изучения перспективных кандидатных молекул (диол) с различными вариантами введения, отработкой доз, выяснением механизма действия, а также исследования новых монотерпеноидов на предмет выявления у них анальгетической активности с анализом механизмов действия перспективных кандидатных молекул.

Для решения этих вопросов автор использовал большой набор современных химико-синтетических, фармакологических, биохимических и клинико-лабораторных методов исследования. Постановка цели и задач работы понятны, конкретны и логичны. Примененные методы исследования, а также характер и количество полученного материала адекватны цели и задачам диссертации. Значительный объем данных, их статистическая обработка, компоновка и дизайн работы, представление и высокий уровень анализа позволяют считать результаты диссертационной работы достоверными, а положения и выводы вполне обоснованными. Заключение и выводы показывают, что основные цель и задачи исследования, поставленные в работе, достигнуты.

Методология исследований была традиционной и включала классические методы оценки фармакологической активности новых соединений *in vivo* и *in vitro*, а также оценку молекулярного механизма действия перспективных кандидатных молекул на животных (мыши, крысы). Все исследования проведены на сертифицированном оборудовании.

В процессе исследований диссертантом был выявлен ряд важных закономерностей и находок. Так, в работе убедительно продемонстрировано, что в результате скрининга новых производных параментанового ряда выявляется перспективное соединение – диол, обладающее выраженной антипаркинсонической, противосудорожной и анальгетической активностью. Установлена связь противопаркинсонического действия диола с его химической структурой. Доказано, что противопаркинсоническое действие диола обусловлено и дофаминомиметическим, и холинолитическим действием. Изучение механизма действия диола показало, что в результате его распада в организме образуется активный метаболит моноэпоксид диола, который, собственно, и оказывает стимулирующее действие на рост дофаминергических нейронов головного мозга. Кроме того, в работе выявлен механизм действия производных монотерпеноидов, обладающих

выраженной анальгетической активностью, который автор связывает с активацией эндогенной каннабиноидной системы организма.

Результаты исследований репрезентативны, объемны, корректно обработаны и представлены и, безусловно, не вызывают сомнений.

Обоснованность и достоверность результатов исследования

Представленный большой объем экспериментальных данных (исследования выполнены на 552 инбредных самцах мышей, 1610 аутбредных мышах, 110 аутбредных крысах, проанализировано 76 новых химически идентифицированных соединений), соответствие дизайна исследования критериям доказательной медицины, комплексное обследование соединений с использованием современных методов, включая корректную статистическую обработку полученных данных, четкое представление материалов диссертации в виде рисунков, таблиц и обстоятельного описания, а также достаточный анализ позволяет квалифицировать результаты диссертационной работы как достоверные, а основные положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации как вполне обоснованные.

Научная новизна

Диссертант описывает в работе оригинальные данные о выявлении перспективного кислородсодержащего производного ряда монотерпеноидов – диола, обладающего выраженной противопаркинсонической, противосудорожной и анальгетической активностью. Доказаны двойственные (дофаминомиметические и холинолитические) свойства, лежащие в основе его противопаркинсонического действия. Механизмом действия диола автор считает способность соединений восстанавливать баланс нейромедиаторов в ЦНС. Установлен принципиально важный научный факт – способность моноэпоксида диола, активного метаболита диола, стимулировать рост дофаминовых нейронов мозга животных с индуцированным паркинсоническим синдромом за счет увеличения количество дофаминовых синапсов в стриатуме.

Кроме того, фармакологический и химический анализ позволил выявить ряд закономерностей связи структуры и действия соединений, которые могут быть использованы для дальнейшего дизайна аналогичных соединений. Это касается не только диола, но и каннабиоподобного анальгетика.

Рецензируемая работа может быть квалифицирована как доказательное обстоятельное исследование в области клинической фармакологии, неврологии, внутренней медицины и медицинской науки в целом.

Теоретическая и научно-практическая значимость

Теоретическое значение рецензируемой работы состоит в обосновании возможности создания антипаркинсонических и анальгетических соединений среди природных монотерпеноидных соединений. Это дало конкретный практический выход – создание антипаркинсонического соединения диола с оригинальным механизмом действия, включающим стимуляцию дофаминовых рецепторов, роста их синапсов и блокаду системы ацетилхолина в головном мозге. Не менее интересным является получение анальгетика с каннабиноидным типом действия.

Полученные данные получили всестороннюю апробацию, вошли в несколько грантов РФФИ РАН и ФЦП №8726.

Представленные в диссертации данные следует рассматривать как новые, имеющие важное теоретическое и практическое значение для базисной и клинической фармакологии, неврологии и внутренней медицины.

Результаты исследований А.В. ПАВЛОВОЙ могут быть полезны для научно-исследовательских работ, проводимых в Первом Санкт-Петербургском государственном медицинском университете им. И.П. Павлова МЗ РФ, Санкт-Петербургской государственном медицинском педиатрическом университете МЗ РФ, НИИ фармакологии им. В.В. Закусова (Москва), Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова МО РФ (Санкт-

Петербург), учреждениях Российской академии наук, Министерства здравоохранения и Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Структура и оформление работы

Работа изложена на 276 страницах машинописи, иллюстрирована 29 рисунками и 60 таблицами. Построение диссертации традиционное и соответствует ГОСТу РФ и требованиям ВАК. Диссертация включает введение (С.5-15), обзор литературы (С.16-92), главу материалов и методов исследования (С.93-118), главу результатов исследований с обсуждением полученных результатов, подразделенную на 16 подразделов (С.119-211), заключение, содержащее итоги выполненной работы и рекомендации и перспективы дальнейших исследований (С.212-222), выводы (С.223-224), практические рекомендации (С.100), список использованной литературы (С.225-269). Литературный указатель содержит 426 ссылок (39 отечественных и 387 иностранных) на работы, опубликованные в основном за последние 10 лет. Диссертация написана хорошим литературным языком и легко читается.

Статистика

Полученные данные корректно обработаны с применением современных методов статистики. Используемые статистические методы позволяют адекватно оценивать полученные результаты.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 20 работ, включенных в журналы, рекомендованных ВАК, и 11 патентов РФ на изобретение. Публикации в целом отражают основные результаты, полученные в диссертационной работе.

Автореферат

Основные положения автореферата диссертации полностью соответствуют разделам и содержанию диссертационной работы.

Выводы и практические рекомендации

Диссертация содержит 8 выводов. Все выводы и рекомендации обоснованы и логично вытекают из основного содержания диссертации. Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и заключений соискателя следует признать высокой, что обеспечивается как количественной стороной изученного материала, так и качеством его обработки.

Вопросы и замечания

Принципиальных замечаний и возражений по диссертационной работе нет. Вместе с тем, в ходе рецензирования диссертационной работы возникли некоторые замечания и следующие вопросы, требующие дополнительного пояснения и уточнения:

1. В выводе 4 и на стр.31 автореферата автор констатирует, что эпоксид диола «стимулирует рост дофаминовых нейронов, увеличивая количество дофаминовых синапсов в стриатуме». Также на стр.31 автор указывает на защитное действие эпоксида диола в отношении культивируемых дофаминергических нейронов при обработке их 6-гидроксидофамином. Вопрос: какой вероятный вклад данного феномена в положительное антипаркинсоническое действие диола? Ведь, одно дело, неспецифический защитный антитоксический эффект соединения при обработке культуры клеток 6-гидроксидофамином. Известно, что 6-гидроксидофамин далеко не всегда вызывает дегенерацию дофаминергических нейронов, но переводит их во временное парабиотическое состояние с последующим постепенным восстановлением (эффект зависит от дозы нейротоксина). Также требуется уточнить, что означает «увеличение количества дофаминовых синапсов в стриатуме» в модели МРТР, скорее всего, это обычная компенсаторная реакция постсинаптического звена нейрона на дегенерацию иннервирующего дофаминергического нейрона? Или автор имеет иное мнение? Просьба пояснить.

2. Как автор видит потенциальное место диола в терапии паркинсонизма: как элемент базисной терапии, вспомогательной терапии, лечения отдельных проявлений (например, гипокинезии, тремора), может быть лечения синдрома паркинсонизма, лекарственного паркинсонизма? С какими препаратами (имеется ввиду существующую антипаркинсоническую терапию) его потенциально можно сочетать, почему? Просьба пояснить более подробно.

3. Самый главный вопрос. Из представленного материала не ясно, каков все же молекулярный механизм действия диола, имея ввиду влияние на синтез дофамина, его высвобождение, возможно на активность тирозингидроксилазы, дофамин- β -гидроксилазы, на высвобождение медиатора, на рецепторный аппарат постсинаптического звена? Он один или многомерен? На какой из известных антипаркинсонических препаратов он похож? В выводе 2 автор отмечает как механизм лишь «восстановление нейромедиаторного дисбаланса, развивающегося при болезни Паркинсона». На мой взгляд, это слишком обтекаемо, да и для такой большой и тщательно спланированной работы даже малодопустимо. Просьба дать соответствующие пояснения.

В целом, работа производит весьма благоприятное впечатление, как по сути, так и по оформлению.

Все приведенные вопросы и замечания не затрагивают существа работы и сформулированы в плане дискуссии.

Заключение

Диссертация ПАВЛОВОЙ Аллы Викторовны на тему «Изучение производных природных монотерпеноидов в качестве основы для создания высокоэффективных противопаркинсонических и анальгетических лекарственных средств», выполненная при научном консультировании доктора биологических наук профессора Т.Г. Толстиковой и представленная к защите на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология, является завершенной, самостоятельно выполненной научной квалификационной

работой, в которой содержится решение крупной научной проблемы в области экспериментальной и клинической фармакологии, состоящей в обосновании разработки новых принципов создания антипаркинсонических средств, что имеет большое значение для фармакологии, клинической фармакологии, неврологии и медицинской науки в целом. Работа полностью соответствует паспорту специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (п.4 «Исследование взаимодействий между организмом и лекарственными средствами, изучение их фармакодинамики, фармакокинетики и метаболизма»). Научная новизна и практическая значимость результатов исследования позволяют утверждать, что данное исследование соответствует п.9 Положения ВАК Министерства образования РФ, утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842 (редакция от 21.04.2016 г. №335 и от 20.03.2021 г. №426) о порядке присуждения ученых степеней на соискание ученой степени доктора биологических наук, а ее автор, ПАВЛОВА Алла Викторовна, по своей эрудиции, компетенциям, авторитету, научному и практическому опыту достойна присуждения искомой степени.

Официальный оппонент:

Заведующий отделом нейрофармакологии им. С.В. Аничкова
ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины» Минобрнауки РФ
доктор медицинских наук профессор

Петр Дмитриевич ШАБАНОВ

тел. 8-921-900-1951, e-mail: pdshabanov@mail.ru

Санкт-Петербург, 197376, ул. Акад. Павлова, 12

«18» января 2022 года

Подпись Шабанов П.Д.

Удостоверяется

подписью Хабарова О.А. и Д. ФГБНУ «ИЭМ»



Хабарова О.