

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Павловой Аллы Викторовны
на тему «Изучение производных природных монотерпеноидов в качестве основы
для создания высокоэффективных противопаркинсонических и анальгетических
лекарственных средств», представленную к защите на соискание ученой степени
доктора биологических наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая
фармакология

Нейродегенеративным заболеванием, известным как болезнь Паркинсона, в настоящее время в человеческой популяции страдает каждый десятый человек до 50 лет и каждый двадцатый до 40 лет (http://ssmj.ru/system/files/2016_03_379-384.pdf), что указывает на серьезную социально-экономическую проблему общества в целом. Помимо классической триады симптомов (брадикинезия, повышенный тонус, тремор в состоянии покоя), при этом заболевании отмечают различные болевые синдромы, которые способствует уменьшению двигательной активности у этих пациентов и, соответственно, еще более усугубляют дальнейшее развитие заболевания.

На текущий момент болезнь Паркинсона является неизлечимой, а существующие способы терапии носят лишь поддерживающий характер, направленный на повышение функциональной активности nigrostriарной системы головного мозга. Такой подход позволяет облегчить симптомы, но не препятствует патогенезу заболевания. Поэтому ведется постоянный активный поиск новых методов фармакотерапии болезни Паркинсона и сопутствующего болевого синдрома с привлечением базовых научных исследований на максимально адекватных экспериментальных моделях патологии.

В этой связи представленное А.В. Павловой диссертационное исследование является весьма актуальным, поскольку посвящено разработке эффективных и безопасных лекарственных препаратов, обладающих потенциальными противопаркинсоническими и анальгетическими свойствами. Автором использован перспективный подход – получение новых соединений путем химической модификации природных монотерпеноидов и последующее расширенное фармакологическое исследование с привлечением целого ряда поведенческих тестов.

А.В. Павловой впервые обнаружено кислородсодержащее производное ряда монотерпеноидов – диол, обладающий выраженной противопаркинсонической, противосудорожной и анальгетической активностью, не имеющий серьезных побочных эффектов. Выявлено, что активный метаболит диола – моноэпоксид диола, демонстрирующий выраженную противопаркинсоническую активность, способен

проникать через гематоэнцефалический барьер и стимулировать рост дофаминовых нейронов мозга, увеличивая количество дофаминовых синапсов в стриатуме животных с индуцированным паркинсоническим синдромом.

Автором был исследован целый ряд синтезированных производных диола (76 соединений) и показано, что анальгетическая активность присуща соединениям разных структурных типов с различным расположением метокси-групп в ароматическом кольце. Полученные результаты свидетельствуют о перспективности дальнейшей разработки новых анальгетиков среди веществ, сочетающих монотерпеновый и ароматический фрагменты. Потенциальный механизм действия соединений, сочетающих в своей химической структуре параментановый и ароматический фрагменты, связан не только с каннабиноидной, но и с другими нейромедиаторными системами при участии серотониновых (5-HT_{1A} , 5-HT_{2A} , 5-HT_3), дофаминовых (D_1 , D_2), адренергических (α_2), ГАМКергических (ГАМК-А) и холинергических (мускриновые, никотиновые) рецепторов. Положительным моментом является то, что эти вещества не угнетают двигательную активность и не раздражают слизистую оболочку желудка. На основании данного обширного анализа А.В. Павловой показано специфическое участие веществ 44, 45, 54 и 66 в механизмах болевой чувствительности при отсутствии противовоспалительной активности.

Таким образом, полученные результаты по разработке препаратов, способных останавливать или предотвращать развитие болезни, обладают не только научной новизной, но и имеют перспективную практическую значимость. И особой привлекательностью обладает обнаруженный в ходе исследовательской работы противопаркинсонический агент – диол, который в настоящее время проходит клинические испытания в качестве противопаркинсонического лекарственного средства.

Используемые А.В. Павловой в работе адекватный дизайн экспериментов, а также высокий методологический уровень и современная статистическая обработка в полной мере обосновывают выводы диссертационного исследования. Автореферат написан строгим научным языком, структурирован в соответствии с планом исследований и отражает основные положения диссертации, выносимые на защиту.

На основании написанного автореферата можно сделать вывод о том, что диссертационная работа Аллы Викторовны Павловой «Изучение производных природных монотерпеноидов в качестве основы для создания высокоэффективных противопаркинсонических и анальгетических лекарственных средств», представленная к защите на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 3.3.6

Фармакология, клиническая фармакология, является законченной научно-квалификационной работой, в которой решена важная задача современной фармакологии – выявление новых перспективных соединений для разработки на их основе высокоэффективных противопаркинсонических и анальгетических средств. Диссертационная работа отвечает всем требованиям пункта 9 Постановления Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (в редакции Постановления Правительства РФ от 11.09.2021 г. № 1539), предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор – Павлова Алла Викторовна заслуживает присвоения ученой степени доктора биологических наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

Ведущий научный сотрудник Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук»
доктор биологических наук



Августинovich Дамира Фуатовна

630090, Новосибирск, Россия, пр. ак. Лаврентьева, 10
Тел.: +7(383) 363-49-80; E-mail: icg-adm@bionet.nsc.ru

Подпись Д. Ф. Августинovich Д. Ф. заверяю

