

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

члена-корреспондента РАН, доктора медицинских наук, профессора
Галенко-Ярошевского Павла Александровича
на диссертацию Павловой Аллы Викторовны «Изучение производных
природных монотерпеноидов в качестве основы для создания высокоэффективных
противопаркинсонических и анальгетических лекарственных средств», представленную
на соискание ученой степени доктора биологических наук
по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология

Актуальность темы исследования обусловлена ростом численности пациентов с болезнью Паркинсона или паркинсоническим синдромом, количество которых к 2030 году может увеличиться вдвое по причине старения популяции. Болезнь Паркинсона – хроническое прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, поражающее 1% населения старше 60 лет и признанное вторым по значимости нейродегенеративным заболеванием после болезни Альцгеймера. На текущий момент болезнь Паркинсона является неизлечимой, а применяемая современная фармакотерапия позволяет лишь улучшить качество жизни и временно затормозить прогрессирование болезни, не оказывая этиотропного действия и не способствуя устранению патогенетической причины ее развития.

Как и многие другие хронические заболевания, болезнь Паркинсона и паркинсонизм часто сопровождаются выраженным болевым синдромом. Проблема хронической боли, от которой страдает около 10% взрослого населения, представляет собой наибольшее социально-экономическое бремя любого патологического состояния с расчетными ежегодными затратами на ее решение в сотни миллиардов долларов. В настоящее время используемые методы лечения боли не обеспечивают адекватного снижения её продолжительности и/или степени ее облегчения.

Диссертационная работа Павловой Аллы Викторовны посвящена важной задаче современной фармакологии – поиску новых биологически активных веществ, обладающих выраженной противопаркинсонической и анальгетической активностью. В своей работе Алла Викторовна использовала перспективный подход для создания новых лекарственных средств соответствующей направленности действия на основе природных экономически доступных монотерпеноидов: вербенола, изопулегола, миртеналя.

Степень разработанности темы исследования. Монотерпеноиды, являясь основными компонентами эфирных масел растений, обладают широким спектром биологической активности и оказывают влияние одновременно на различные нейромедиаторные системы ЦНС. Хорошо изучена противосудорожная активность

многих монотерпеноидов: ментола, α -пинена, изопулегола, тимола и других. Для некоторых монотерпеноидов описана способность предотвращать повреждения нейронов в различных фармакологических моделях оценки воздействия на структуры ЦНС. В настоящее время уделяется большое внимание изучению противопаркинсонической активности продуктов природного происхождения: растительным экстрактам, эфирным маслам и их компонентам. Исследования показывают, что монотерпеноиды, содержащиеся в эфирных маслах, обладают противопаркинсоническим действием в различных моделях *in vitro* и *in vivo*. Наиболее изученными монотерпеноидами, в том числе и в отношении анальгетической активности, являются каннабиноиды, исследование биологической активности которых вызывает в последние годы большой интерес с точки зрения создания эффективных анальгетических средств на их основе.

В диссертационной работе использован перспективный подход для получения новых биологически активных соединений – монотерпеновая функционализация (в частности, связанная с введением гетероатомов или получением гетероциклических монотерпеновых производных), которая может привести к значительному усилению биологической активности или повышению селективности действия. Имеющиеся опубликованные данные позволили выделить монотерпеноиды как химические структуры, потенциальные для разработки новых противопаркинсонических и анальгетических лекарственных средств.

Научная новизна. Автором впервые проведены фармакологические исследования нового кислородсодержащего производного ряда монотерпеноидов – диола и выявлена присущая данному соединению выраженная противопаркинсоническая, противосудорожная и анальгетическая активность. Впервые показана зависимость противопаркинсонической активности изомеров и аналогов диола от химического строения. Впервые установлена структура активного метаболита диола – моноэпоксида диола, для которого доказаны его противопаркинсонические свойства и способность проникать через гематоэнцефалический барьер. Важным свойством моноэпоксида диола является его способность стимулировать рост дофаминовых нейронов мозга у животных с индуцированным паркинсоническим синдромом, увеличивая количество дофаминовых синапсов в стриатуме.

Автором впервые в ряду новых производных монотерпеноидов, содержащих в химической структуре пара-ментановый фрагмент, обнаружены соединения, обладающие выраженной анальгетической активностью, связанной с влиянием на различные рецепторы ЦНС: каннабиноидные, опиоидные, 5-HT₃-серотониновые, α 2-адреналиновые, дофаминовые и мускариновые. Впервые показано, что выявленные

соединения не угнетают двигательную активность животных и не оказывают раздражающего действия на слизистую желудка.

Теоретическая и практическая значимость работы. В диссертационной работе предложено решение важной задачи фармакологии, направленной на улучшение качества жизни пациентов, страдающих болезнью Паркинсона или паркинсоническим синдромом. Выявлены новые соединения, полученные на основе природных монотерпеноидов, проявляющие выраженную противопаркинсоническую и анальгетическую активность. Диол, обладающий высокой противопаркинсонической активностью, в настоящее время проходит первую фазу клинических испытаний в качестве противопаркинсонического средства.

Выявленные соединения, обладающие анальгетической активностью, можно рассматривать как перспективные для разработки нового класса высокоэффективных анальгетических средств, реализующие механизмы действия через каннабиноидную систему и не оказывающие серьезных побочных эффектов, присущих используемым в клинической практике анальгетическим препаратам.

Обоснованность практических результатов и выводов. Научные положения, представленные в диссертационной работе Павловой Аллы Викторовны, обоснованы большим объемом исследований на достаточном количестве экспериментальных животных (552 инбредных мышах-самцах линии C57BL/6, 1610 аутбредных мышах сток CD-1 обоих полов, 110 аутбредных крысах сток Вистар обоих полов). Диссертантом использованы современные методы, соответствующие поставленным цели и задачам исследования. Сформулированные в диссертации научные положения и выводы основаны на полученных данных, представленных в таблицах и на рисунках. Статистический анализ и интерпретация результатов исследований проведены с использованием современных методов обработки информации. Основные положения диссертационной работы докладывались и обсуждались на многочисленных всероссийских и международных конференциях. По теме диссертации опубликовано 24 работы, из них 20 статей в журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для опубликования основных научных результатов диссертаций и входящих в международные базы данных (Scopus, Web of Science); получено 11 патентов РФ на изобретения.

Личный вклад автора в получение научных результатов. Автором разработана программа проведения комплекса исследований, направленных на изучение фармакологической активности (противопаркинсонической, анальгетической, оценки побочных эффектов и др.) новых производных природных

монотерпеноидов с использованием различных моделей; выполнены обработка, анализ, интерпретация и систематизация полученных результатов.

Объем и структура диссертации. Диссертация состоит из введения, трех глав (обзора литературы, материалов и методов, результатов и обсуждения), заключения, выводов и списка использованной литературы. Работа изложена на 276 страницах компьютерного текста, иллюстрирована 60 таблицами и 29 рисунками. Библиографические ссылки включают 426 источников, из которых 39 публикаций отечественных и 387 – зарубежных авторов.

Общая характеристика работы. Во введении обоснована актуальность темы диссертации, сформулированы цель и задачи исследования, научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы.

В главе «Обзор литературы» представлен анализ отечественных и зарубежных публикаций по теме исследования: описаны этиология и патогенез болезни Паркинсона, паркинсонический и болевой синдромы, представлены данные об их фармакотерапии с учетом современных разработок, а также изложены сведения об анальгетических, противосудорожных, противопаркинсонических и нейропротекторных свойствах монотерпеноидов.

В главе «Материалы и методы» изложена методология проведения исследований согласно рекомендациям «Руководства по проведению доклинических исследований лекарственных средств», а также международным протоколам. Представлены химические формулы 76 протестированных производных природных монотерпеноидов, количество использованных животных, их виды и линии, избранные методы исследований и фармакологические анализаторы. Отмечено, что изучение фармакологической активности новых соединений *in vivo* были проведены на базе Лаборатории фармакологических исследований Федерального государственного бюджетного учреждения науки Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук.

В главе «Результаты и обсуждение» Павлова А.В. проанализировала результаты собственных исследований, представила их в виде высокоинформативных таблиц и рисунков, логично и последовательно обобщила полученные данные, подкрепив их сведениями, представленными в современных литературных источниках.

Диссертантом убедительно показано, что диол, являясь производным природного монотерпеноида вербенола, обладает выраженной противопаркинсонической активностью в сочетании с низкой токсичностью, противосудорожными и обезболивающими свойствами, оказывает дофаминомиметическое и холинолитическое действие, уравнивая баланс

соответствующих нейромедиаторных структур головного мозга. Установлено, что абсолютная конфигурация диола и наличие в его структуре четырех функциональных групп (две гидроксигруппы и две двойные связи) оказывают решающее влияние на его противопаркинсоническую активность. Соискателем выявлен активный метаболит диола, который способствует сохранению дофаминовых нейронов в тестах *in vitro*, а также стимулирует рост дофаминовых нейронов головного мозга животных с индуцированным паркинсоническим синдромом, увеличивая количество дофаминовых синапсов в стриатуме. Наиболее важным практическим результатом проделанной диссертационной работы является получение разрешения на проведение первой фазы клинических испытаний диола в качестве противопаркинсонического средства.

Автором показано, что впервые синтезированные на основе монотерпеноидов соединения обладают выраженной анальгетической активностью и низкой токсичностью, что делает их перспективными для дальнейших исследований в качестве обезболивающих средств.

В «Заключении» соискателем подведен итог проделанной работы, выделены основные результаты, полученные в ходе исследований.

Выводы диссертационной работы соответствуют поставленным цели и задачам, сформулированы грамотно и корректно.

Содержание автореферата соответствует диссертационным материалам и отражает основные результаты исследований, позволяющие судить об объективности представленных выводов.

Высоко оценивая диссертационное исследование Павловой А.В. в целом и отмечая доказательность и смысловую завершенность выполненной работы, считаю необходимым задать следующие вопросы:

1. Проводились ли длительные (более 30 дней) эксперименты по изучению противопаркинсонической активности диола и безопасности его применения?
2. Какие имеются перспективы создания анальгетических средств на основе наиболее активных соединений, выявленных в результате проведенных исследований?

Заключение

Диссертация Павловой Аллы Викторовны на тему «Изучение производных природных монотерпеноидов в качестве основы для создания высокоэффективных противопаркинсонических и анальгетических лекарственных средств», выполненная при научной консультации доктора биологических наук, профессора

Толстиковой Татьяны Генриховны в Новосибирском институте органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук, является законченной научно-практической работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические положения, представляющие собой новое достижение в экспериментальной и клинической фармакологии. Диссертантом решена важная научная проблема – обнаружен новый класс высокоэффективных производных природных монотерпеноидов с выраженной противопаркинсонической и анальгетической активностью, перспективных для разработки на их основе лекарственных средств соответствующей направленности действия.

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 РФ от 24.09.2013 № 842 (ред. от 20.03.2021 № 426) «О порядке присуждения ученых степеней», предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

Официальный оппонент:

Доктор медицинских наук

по Специальности 14.03.06 –фармакология, клиническая фармакология,

профессор, заведующий кафедрой фармакологии

ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России,

чл.-корр. РАН, профессор

П.А. Галенко-Ярошевский

350063, г. Краснодар, ул. Митрофана Седина, д.4

тел.: +7(861)262-34-99 Galenko.Yarochevsky@gmail.com

Подпись член-корр., д.м.н., профессора П.А. Галенко-Ярошевского заверяю
ученый секретарь ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России,

д. филос. н., профессор

Т.А. Ковелина

«17» января 2022г.

