

**«УТВЕРЖДАЮ»**

Проректор по научной работе ГОУ  
ВПО Российский национальный  
исследовательский медицинский  
университет им. Н.И. Пирогова  
доктор биологических наук

\_\_\_\_\_ **Д.В.Ребриков**  
« \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2015 г.

### **ОТЗЫВ**

ведущей организации – ГОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова (ГОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова») – о научно-практической значимости диссертации Балабаньяна Вадима Юрьевича «Фармакологические и фармацевтические аспекты создания наноразмерных форм факторов роста нервной ткани, феназепамы и паклитаксела», представленной на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология

#### **Актуальность темы**

Одним из основных направлений развития современной фармакологии является изыскание эффективных и безопасных лекарственных препаратов. В этой связи значительный интерес представляет возможность целенаправленного изменения фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных препаратов с помощью различных носителей, в частности, полимерных наночастиц на основе биodeградируемых и биосовместимых полимеров. Применение полимерных наночастиц позволяет создать терапевтически значимые концентрации связанного с ними лекарственного вещества в патологическом очаге, что приводит к существенному снижению токсичности и повышению эффективности.

Особую актуальность различные системы доставки приобретают в условиях необходимости преодоления гематоэнцефалического барьера и химиотерапии фармакорезистентных форм злокачественных новообразований.

Учитывая вышеизложенное, диссертационная работа В.Ю. Балабаньяна, посвященная разработке и фармакологическому изучению наноразмерных форм доставки нейротропных и противоопухолевых препаратов, представляется своевременной и актуальной.

### **Связь работы с планами соответствующих отраслей науки и народного хозяйства**

Диссертационная работа выполнена в рамках темы НИР плана ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова» - «Изучение механизмов эндо- и экзогенной регуляции функций центральной нервной системы. Разработка оригинальных нейропсихотропных средств» (№ гос. регистрации 01.2011.69129).

### **Научная новизна исследования**

Впервые разработаны подходы к включению веществ белково-пептидной природы (фактор роста нервов, рекомбинантный эритропоэтин) в полимерные наночастицы, а также феназепама и паклитаксела, проведена стандартизация полученных наносомальных форм. Установлено, что фактор роста нервов в составе наносомальной формы проникает в мозг и оказывает выраженное противопаркинсоническое и антиамнестическое действие в эксперименте, тогда как субстанция фактора роста нервов подобными эффектами не обладает.

Впервые показано, что наносомальные формы обеспечивают проникновение рекомбинантного эритропоэтина в мозг и протекторное действие на модели экспериментального геморрагического инсульта. Впервые выявлен один из механизмов нейропротекторного действия наносомальной формы эритропоэтина, заключающийся в способности увеличивать экспрессию мРНК нейротрофинов NGF и BDNF во фронтальной коре и гиппокампе крыс.

Впервые установлено, что включение феназепама в наночастицы позволяет качественно и количественно изменить спектр его нейропсихотропной активности.

Впервые установлено, что наносомальная форма паклитаксела оказывает выраженный цитотоксический эффект *in vitro* в отношении высокорезистентных клеток Т-лимфобластного лейкоза человека Jurkat WT и обладает высокой противоопухолевой активностью в эксперименте *in vivo* в отношении резистентной аденокарциномы молочной железы Ca755 мышей линии C57BL/6 в сравнении со стандартной лекарственной формой паклитаксела.

### **Научно-практическая значимость работы**

Выявленные протекторные свойства наносомальной формы эритропоетина открывают перспективу для дальнейших исследований по разработке и доклиническому изучению новой формы эритропоетина в качестве препарата для лечения заболеваний, сопровождающихся нейродегенерацией, в частности, инсультов и травм мозга.

На примере наносомальной формы феназепама предложен и реализован подход, позволяющий с помощью наночастиц устранить нежелательные побочные эффекты при усилении и/или сохранении основных эффектов.

На основе разработанной наносомальной формы паклитаксела предложен и реализован подход, позволяющий с помощью наночастиц с модифицированной поверхностью преодолеть Р-gp-зависимую резистентность опухолевых клеток. Результаты изучения противоопухолевой активности наносомальной формы паклитаксела на основе наночастиц позволяют рекомендовать указанную форму для дальнейшего доклинического изучения.

### **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы**

Результаты диссертационного исследования могут быть использованы при разработке наносомальных форм лекарственных веществ из различных фармакологических групп, а также в научных и прикладных исследованиях по изучению и созданию систем направленного транспорта лекарственных веществ через гематоэнцефалический барьер и в резистентные опухолевые клетки. Результаты, полученные в диссертации, могут быть использованы в

учебном процессе на кафедрах фармакологии медицинских и фармацевтических ВУЗов.

### **Достоверность результатов и обоснованность выводов**

Научные положения и выводы, сформулированные в диссертации, основываются на достаточном количестве экспериментального материала и аргументировано доказываются соответствующими исследованиями морфологического и функционального состояния мозга и опухолевых клеток. Статистическая обработка полученных материалов проведена с использованием современного пакета статистических программ для персонального компьютера. Полученные данные обработаны общепринятыми методами статистики, что позволяет считать результаты достоверными. Поставленные задачи решены полностью. Научные положения, выводы и рекомендации диссертации логично вытекают из проведенных исследований, что позволяет считать их обоснованными.

### **Оценка содержания диссертации, ее завершенность в целом**

Диссертация написана по традиционной схеме, изложена на 248 страницах, содержит 30 таблиц и 77 рисунков и состоит из введения, обзора литературы (глава 1), описания объектов и методов исследования (глава 2), результатов исследования (главы 3-8), обсуждения результатов, заключения, выводов и списка литературы, включающего 245 источников, из них 23 отечественных и 222 зарубежных источника.

В главе I (Обзор литературы) с привлечением большего числа источников, как отечественных, так и зарубежных, автором приводятся технологические сведения о способах получения различных типов наночастиц, основные направления применения наночастиц как систем доставки лекарственных веществ.

В главе II автор подробно описывает использованные в работе фармакологические, биохимические, гистологические и фармацевтические методы исследования.

В главе III представлены результаты разработки наносомальных форм фактора роста нервов, эритропоэтина, феназепам и паклитаксела. Выявлены параметры технологического процесса, влияющие на свойства наночастиц с загруженными лекарственными веществами. Представлены данные по стандартизации полученных наночастиц.

В главах IV-VII представлены результаты фармакологического изучения наносомальных форм эритропоэтина, фактора роста нервов, феназепам и паклитаксела. Следует отметить, что с целью получения доказательных представлений об активности полученных наносомальных форм автор использует совокупность методов исследования, включая иммуноферментные, гистохимические, биохимические, фармакологические.

В главе VIII представлены результаты изучения проникновения наночастиц через гематоэнцефалический барьер в экспериментах *in vitro* и *in vivo*. Исследования проведены на высоком методическом и инструментальном уровнях.

При обсуждении полученных результатов автором в краткой форме обобщены основные положения диссертации, проведен анализ полученных данных, даны рекомендации по применению результатов исследования.

Положительно оценивая диссертационное исследование В.Ю. Балабаньяна в целом, следует отдельно отметить полноту и смысловую завершенность работы.

#### **Соответствие автореферата основным положениям диссертации**

Автореферат полностью соответствует содержанию диссертационной работы и дает полное представление о содержании и качестве проведенных автором исследований.

#### **Подтверждение опубликованных основных результатов диссертации в научной печати**

Материалы диссертации опубликованы в 50 печатных работах, в том числе 28 статьях в журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки РФ. Мировая новизна исследования подтверждается полученным евразийским

патентом на изобретение. Основные положения и результаты диссертационной работы доложены на научно-практических конференциях и конгрессах.

### **Критические замечания**

Принципиальных возражений диссертационная работа не вызывает. Однако в ней, как и в любой работе, встречается ряд опечаток, что, безусловно, не умаляет общего положительного мнения о диссертации.

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Диссертация В.Ю. Балабаньяна «Фармакологические и фармацевтические аспекты создания наноразмерных форм факторов роста нервной ткани, феназепама и паклитаксела» является самостоятельной завершенной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как научное достижение, имеющее важное значение для фармакологии – изыскание новых эффективных и безопасных средств для медикаментозной коррекции патологий центральной нервной системы и злокачественных новообразований.

По новизне, актуальности решаемых задач, объему и методическому уровню проведенных исследований, теоретической и практической значимости полученных результатов диссертационная работа В.Ю.Балабаньяна полностью соответствует пункту 9 и другим требованиям действующего «Положения о присуждении ученых степеней» (утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология.

Отзыв обсужден и утвержден на заседании кафедры молекулярной фармакологии и радиобиологии имени академика РАМН П.В. Сергеева ГОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова. Протокол № 3 от «23» сентября 2015 г.

Заведующий кафедрой молекулярной  
фармакологии и радиобиологии  
им. академика П.В. Сергеева  
РНИМУ им. Н.И. Пирогова  
чл.-корр. РАН, доктор медицинских  
наук, профессор

**Н.Л.Шимановский**

117997, Москва, ул. Островитянова, д.1.  
Тел.: (495) 434-14-22  
E-mail: shimannn@yandex.ru

*Подпись профессора Н.Л.Шимановского заверяю*

Ученый секретарь РНИМУ им. Н.И. Пирогова

« \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2015 г.

#### **Публикации, близкие тематике диссертационного исследования:**

1. Федотчева Т.А., Оленин А.Ю., Старостин К.М., Лисичкин Г.В., Банин В.В., Шимановский Н.Л. Перспективы применения наночастиц золота, серебра и оксида железа для повышения эффективности химиотерапии опухолевых новообразований // Химико-фармацевтический журнал. 2015. Т. 49. № 4. С. 11-22.
2. Shimanovskii N.L. Targeted transport of drugs by iron oxide nanoparticles // Russian Journal of General Chemistry. 2014. Т. 84. № 2. С. 391-406.
3. Федотчева Т.А., Акопджанов А.Г., Шимановский Н.Л., Мингалев В.В., Банин В.В., Земляная А.А., Теплова В.В., Федотчева Н.И. Редокс-зависимые наночастицы железа, нагруженные доксорубицином, и их влияние на функции митохондрий // Биофизика. 2014. Т. 59. № 5. С. 902-906.
4. Смирнова З.С., Ржезников В.М., Толкачев В.Н., Борисова Л.М., Киселева М.П., Семейкин А.В., Федотчева Т.А., Широких К.Е., Банин В.В., Шимановский Н.Л. Противоопухолевое и антипролиферативное действие стероидного антиэстрогенацитэстрола ацетата на моделях гормонозависимых опухолей // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2014. Т. 77. № 10. С. 31-35.
5. Федотчева Т.А., Федотчева Н.И., Теплова В.В., Акопджанов А.Г., Шимановский Н.Л., Дрягина М.А., Одинцова Е.В., Банин В.В. Цитостати-

- ческие эффекты наночастиц оксида железа // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2013. Т. 11. № 11. С. 158-164.
6. Одинцова Е.В., Федотчева Т.А., Шимановский Н.Л., Банин В.В. Анализ цитостатической и противоопухолевой активности нового отечественного гестагена бутерола с помощью тест-системы культуры опухолевых клеток человека // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2012. Т. 10. № 1. С. 93-97.
7. Шимановский Н.Л. Направленный транспорт лекарственных веществ с помощью наночастиц оксида азота // Российский химический журнал. 2012. Т. LVI. № 3-4. С. 126-145.