

## **ОТЗЫВ**

официального оппонента

доктора биологических наук, профессора Лебедева Андрея Андреевича  
на диссертацию Балабаньяна Вадима Юрьевича  
«Фармакологические и фармацевтические аспекты создания наноразмерных  
форм факторов роста нервной ткани, феназепам и паклитаксела»,  
представленную на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук  
по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология

### **Актуальность темы**

Мозг является одним из наименее доступных объектов для фармакотерапии из-за наличия гематоэнцефалического барьера. Вследствие этого многие потенциально эффективные лекарственные вещества, предназначенные для лечения заболеваний центральной нервной системы, проявляя высокую активность *in vitro*, оказываются неэффективными при введении в организм, поскольку гематоэнцефалический барьер препятствует поступлению этих веществ в мозг в терапевтически значимых концентрациях. Разработка безопасных и неинвазивных методов доставки лекарственных веществ в мозг представляет собой серьезную проблему, для решения которой нужны новые стратегии. Создание наноразмерных систем доставки лекарственных веществ в мозг на основе биodeградируемых и биосовместимых наночастиц является примером принципиально нового подхода, позволяющего преодолевать гистогематические барьеры.

В связи с этим выполненное Балабаньяном Вадимом Юрьевичем исследование «Фармакологические и фармацевтические аспекты создания наноразмерных форм факторов роста нервной ткани, феназепам и паклитаксела» является своевременным и актуальным.

### **Научная новизна**

Автором разработана технология получения наносомальной формы фактора роста нервов, эритропоэтина, феназепам и паклитаксела. Способность полимерных наночастиц преодолевать гематоэнцефалический барьер

подтверждена фармакологическими, молекулярно-генетическими и иммуноферментными методами исследования.

Факт прохождения фактора роста нервов и эритропоэтина в составе наночастиц через гематоэнцефалический барьер подтвержден в фармакологических тестах, демонстрирующих центральное действие наносомальных форм, тогда как субстанции такого действия не оказывали. Кроме того, иммуноферментным методом выявлено существенное повышение содержания фактора роста нервов и эритропоэтина в мозге экспериментальных животных при введении наносомальных форм. Полученные результаты позволили сформулировать новую концепцию о том, что наночастицы могут быть эффективной системой доставки в мозг высокомолекулярных пептидов, которые в свободном виде не способны преодолевать ГЭБ.

Автором впервые показано протекторное действие наносомальных форм нсРЭЧ на модели экспериментального геморрагического инсульта и выявлена способность эритропоэтина увеличивать экспрессию мРНК нейротрофинов NGF и BDNF во фронтальной коре и гиппокампе крыс.

На примере разработанной наносомальной формы феназепама на основе полибутилцианоакрилатных наночастиц предложен подход, позволяющий существенно снизить побочные эффекты (седативный и миорелаксирующий) при сохранности основных (анксиолитического, антиагрессивного и противосудорожного).

Автором впервые на модели гематоэнцефалического барьера *in vitro* выявлены коэффициенты проницаемости для наночастиц с различными размерами и типами полимера, что позволяет целенаправленно конструировать системы доставки в мозг лекарственных веществ различного химического строения.

### **Научно-практическая значимость**

Полученные в работе Балабаньяна В.Ю. данные имеют как фундаментальное, так и прикладное значение. Предложенная технология

преодоления гематоэнцефалического барьера открывает новые возможности в неинвазивном лечении нейродегенеративных заболеваний, в частности, инсультов и травм мозга.

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

Результаты диссертации внедрены на федеральном уровне в рамках реализации федеральной целевой программы «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу».

#### **Степень обоснованности и достоверности выводов и основных положений диссертации**

Основные положения диссертации достаточно обоснованы, они логически вытекают из представленного материала достаточного объема. В работе использованы адекватные экспериментальные модели, выполненные на современном мировом уровне. Выводы являются содержательными и убедительными, имеют четкую формулировку. Соискателем грамотно выбраны методы статистической обработки полученных данных и проведен всесторонний анализ результатов исследования, что свидетельствует об их достоверности.

#### **Объем, структура и содержание работы**

Диссертация изложена построена по обычному плану. Она содержит введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследования, 6 глав собственных исследований, заключение с обсуждением полученных данных, выводы, практические рекомендации и список цитируемой литературы. Диссертация изложена на 248 страницах компьютерного текста, содержит 77 рисунков и 30 таблиц.

Во введении диссертации автором четко сформулированы актуальность, цель и задачи исследования, научная и практическая значимость.

В обзоре литературы приведены современные представления о морфологии и физиологии гематоэнцефалического барьера, приведены технологические сведения о способах получения различных типов наночастиц, рассмотрены основные сферы применения наночастиц в медицине и фармации. На основании обобщения литературных данных автор аргументирует проведение собственных исследований.

Глава 2 («Материалы и методы исследования») содержит описание репрезентативных методик, соответствующих поставленным задачам. Подробно описаны фармакологические, биохимические, гистологические и фармацевтические методы исследования. Набор используемых методов достаточен для подтверждения способности наночастиц осуществлять транспорт связанных с ними лекарственных веществ через гематоэнцефалический барьер.

В главе 3 представлены результаты разработки наносомальных форм фактора роста нервов, эритропоэтина, феназепама и паклитаксела. Выявлены параметры технологического процесса, влияющие на свойства наночастиц с загруженными лекарственными веществами. Представлены данные по стандартизации полученных наночастиц.

В главах 4-7 представлены результаты фармакологического изучения наносомальных форм эритропоэтина, фактора роста нервов, феназепама 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 8 представлены результаты изучения проникновения наночастиц через гематоэнцефалический барьер в экспериментах *in vitro* и *in vivo*. Представленные в этой главе результаты дополнительно подтверждают

выдвигаемую автором концепцию о способности наночастиц преодолевать гематоэнцефалический барьер.

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

Работа завершается 9 выводами и 4 практическими рекомендациями, которые отражают основные моменты проведенного исследования и полностью согласуются с количественными данными, представленными в таблицах и рисунках диссертации. Выводы полностью соответствуют поставленным цели и задачам исследования.

Автореферат, оформленный в соответствии с современными требованиями, включает все основные положения и доказательства правомочности выводов диссертации. Важнейшие данные исследования отражены в 3 таблицах и 36 рисунках автореферата.

По материалам диссертации опубликовано 50 работ, 28 из которых – в журналах, рекомендованных ВАК при Министерстве образования и науки РФ. Две статьи опубликовано в зарубежных журналах. Результаты диссертационной работы представлены на конференциях и съездах национального и международного уровней.

### **Критические замечания и вопросы по диссертации**

Принципиальных возражений диссертация не вызывает, однако в тексте есть неточности и опечатки. В процессе чтения работы возникли следующие вопросы:

1. Почему для оценки нейротекторной активности наносомальной формы эритропоэтина Вы выбрали модель интрацеребральной посттравматической гематомы у крыс?
2. Как Вы можете объяснить отсутствие гемопоэтической активности у наносомальной формы эритропоэтина?

3. Какой планируется путь введения наносомальных форм в клинической практике?

4. По вашему мнению, какие лекарственные вещества целесообразно включать в наночастицы?

Следует отметить, что в целом диссертация оценивается положительно.

### **Заключение**

Диссертация В.Ю. Балабаньяна «Фармакологические и фармацевтические аспекты создания наноразмерных форм факторов роста нервной ткани, феназепам и паклитаксела» является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как научное достижение в области преодоления гематоэнцефалического барьера, имеющее важное значение для фармакологии нейротропных препаратов.

По актуальности выбранной темы, объему выполненных автором исследований, новизне полученных данных и их научно-практической значимости диссертация В.Ю. Балабаньяна соответствует критериям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени доктора фармацевтических наук по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология.

Официальный оппонент:  
Ведущий научный сотрудник отдела  
нейрофармакологии ФГБНУ  
«Научно-исследовательский институт  
экспериментальной медицины»  
доктор биологических наук, профессор

**А.А. Лебедев**

«

## Публикации, близкие к тематике диссертационного исследования:

1. Бакунина Н.С., Лебедев А.А., Цикунов С.Г., Султанов В.С., Шабанов П.Д. Анализ нейропротекторных эффектов полипренолов в модели посттравматического стрессового расстройства у крыс. Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. - 2014. - Т. 12. - № 2. - С. 65-70.
2. Роик Р.О., Смирнов А.А., Виноградов П.М., Потапкин А.М., Лебедев А.А. Центральные механизмы условного подкрепления места у крыс. Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. - 2014. - Т. 12. - № 3. - С. 33-40.
3. Глушаков Р.И., Козырко Е.В., Раскин Г.А., Карпова И.В., Лебедев А.А., Михеев В.В., Тапильская Н.И., Прошин С.Н. Влияние экспериментально измененного тиреоидного статуса на исследовательскую активность и ангиогенез в головном мозге самок мышей линии с3н-а. Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. - 2013. - Т. 11. - № 3. - С. 33-39.
4. Айрапетов М.И., Сексте Э.А., Бычков Е.Р., Хохлов П.П., Роик Р.О., Лебедев А.А., Байрамов А.А., Шабанов П.Д. Хроническая алкоголизация и уровень экспрессии м рнк грелинового рецептора в мозге крыс. Трансляционная медицина. - 2013. - № 3 (20). - С. 85-90.
5. Лебедев А.А., Любимов А.В., Шабанов П.Д. Механизмы срыва, или возобновления потребления психоактивных средств. Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. - 2011. - Т. 9. - № 4. - С. 3-17.
6. Дробленков А.В., Воейков И.М., Лебедев А.А., Шабанов П.Д. Структура нейронов и нейроглиоцитов взаимосвязанных отделов мезоаккумуляционной дофамнергической системы крыс. Медицинский академический журнал. - 2010. - № 1. - С. 45-51.