

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата биологических наук Зыбиной Анны Михайловны на тему:
«Противоэпилептические эффекты карбамазепина, включенного в полимерные наночастицы» наук по специальности 03.03.01- физиология

Диссертационная работа А.М. Зыбиной посвящена исследованию противосудорожного действия карбамазепина, включенного в полимерные наночастицы. Актуальность выполненной работы определяется необходимостью поиска новых подходов к терапии пациентов с фармакорезистентной формой эпилепсии, у которых существующие терапевтические стратегии не позволяют контролировать возникновение судорог.

Цели и задачи исследования четко сформулированы и хорошо обоснованы. При постановке задачи автор исследования справедливо замечает, что, несмотря на интенсивное изучение проблемы фармакорезистентности, в настоящее время механизмы ее развития остаются неясными. Одна из наиболее известных гипотез связывает фармакорезистентность с повышенной экспрессией специфических транспортеров (multidrug transporters), одним из которых является Р-гликопротеин, ограничивающих проникновение антиэпилептических препаратов в паренхиму мозга. Проведенное исследование подтверждает, что Р-гликопротеин играет активную роль в развитии резистентности к широко используемому в клинике антиэпилептическому препарату карбамазепину. Нанотехнологии предлагают многообещающую стратегию решения проблемы фармакорезистентности. Исследование А.М.Зыбиной показало, что предлагаемая форма карбамазепина, включенного в полимерные наночастицы, является перспективным подходом, который может быть использован для обеспечения эффективной доставки антиэпилептических препаратов к внутримозговым мишеням. В диссертационной работе впервые проведено исследование состояния гематоэнцефалического барьера при изониазидовой модели, доказано, что его состояние не изменяется, что

очень важно при изучении эффективности противосудорожных препаратов.

В работе также исследовано действие новой лекарственной формы на поведение и показана его эффективность. Работа базируется на достаточно большом количестве использованных методов, и проведена на высоком научном уровне. Достоверность полученных результатов не вызывает сомнений.

Судя по автореферату, диссертационная работа Зыбиной А.М. отвечает требованиям, установленным Московским государственным университетом имени М.В. Ломоносова к работам подобного рода. Содержание диссертации соответствует паспорту специальности 03.03.01 – «Физиология» (по биологическим наукам), а также критериям, определенным пп. 2.1-2.5 положения о присуждении ученых степеней в Московском государственном университете имени М.В.Ломоносова.

Таким образом, соискатель Зыбина Анна Михайловна заслуживает присуждения ей ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.03.01 – «Физиология».

Даю свое согласие на обработку персональных данных и внесение информации в систему ИСТИНА.

ВИНОГРАДОВА Людмила Владиславовна, доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной нейробиологии.

Место работы: Институт Высшей Нервной Деятельности и Нейрофизиологии РАН

Адрес: ул. Бутлерова 5А Москва, Россия, 117485

Телефон: (495) 334-70-00

E-mail: l_vinogradova@mail.ru

Виноградова Л.В.

Подпись Л.В. Виноградова
УДОСТОВЕРЯЮ
Зав. канц. ИБНА и НО Кузнецова Т.Н.
27.09.2018

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата биологических наук Зыбиной Анны Михайловны на тему:
«Противоэпилептические эффекты карбамазепина, включенного в полимерные наночастицы» наук по специальности 03.03.01- физиология

Фармакорезистентность является важнейшей серьезной проблемой клинической эпилептологии. Несмотря на большое количество исследований в этой области, поиск путей решения этой проблемы по-прежнему остается актуальным, чему и посвящена данная работа. Автор работы проводит исследование противоэпилептического действия известного антиэпилептического препарата карбамазепина, включенного в полимерные наночастицы, и показывает его эффективность по сравнению с карбамазепином без наночастиц. В работе было обнаружено, что карбамазепин взаимодействует с Р-гликопротеином, который считается одним из главных факторов в возникновении фармакорезистентности, в то время как предлагаемая форма карбамазепина, включенного в полимерные наночастицы, лишена этого взаимодействия и способна преодолевать гематоэнцефалический барьер.

Эти данные, полученные впервые, указывают на решение проблемы фармакорезистентности, что, несомненно, очень важно. В работе исследовано также его действие на поведение и показано его преимущество по сравнению с карбамазепином. В работе впервые исследовано изменение состояния гематоэнцефалического барьера на изониазидовой модели. Показано, что при использовании этой модели не нарушается целостность гематоэнцефалического барьера. Эти данные очень важны при изучении противосудорожных действий исследуемых веществ. В работе было применено достаточно большое количество методов, включая моделирование судорожной активности на животных, гистологическое и фотометрическое исследование проницаемости ГЭБ, электрофизиологические методы, поведенческие тесты.

Выводы автора исследования полностью соответствуют поставленным задачам и отражают полученные экспериментальные данные.

Научная и практическая значимость выполненной диссертационной работы, ее обоснованность и, несомненная научная новизна, а также высокий методологический уровень данной работы не вызывает сомнений.

Судя по автореферату, диссертационная работа Зыбиной А.М. отвечает требованиям, установленным Московским государственным университетом имени М.В. Ломоносова к работам подобного рода. Содержание диссертации соответствует паспорту специальности 03.03.01 – «Физиология» (по биологическим наукам), а также критериям, определенным пп. 2.1-2.5 положения о присуждении ученых степеней в Московском государственном университете имени М.В.Ломоносова.

Таким образом, соискатель Зыбина Анна Михайловна заслуживает присуждения ей ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.03.01 – «Физиология».

Даю свое согласие на обработку персональных данных и внесение информации в систему ИСТИНА.

Сулейманова Елена Мирзануровна, кандидат биологических наук, научный сотрудник и лаборатории молекулярной нейробиологии.

Место работы: Институт Высшей Нервной Деятельности и Нейрофизиологии РАН

Адрес: ул. Бутлерова 5А Москва, Россия, 117485

Телефон: (495) 334-70-00

E-mail: e.m.suleymanova@gmail.com

Сулейманова Е.М.

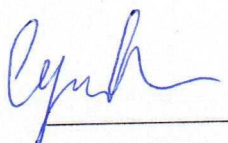


Подпись

т. Сулеймановой Е.М.

УДОСТОВЕРЯЮ

Зав. канц. ИВНД и ИО


26.09.2018


ОТЗЫВ

на автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата биологических наук Зыбиной Анны Михайловны на тему:
«Противоэпилептические эффекты карбамазепина, включенного в полимерные наночастицы», представленную в диссертационный совет МГУ.03.06. по специальности 03.03.01 – физиология

Повышение фармакологической активности лекарственных препаратов за счет преимущественного накопления лекарственного вещества в очаге патологического процесса является одним из приоритетных направлений развития современной фармакологии и медицины. В этой связи особый интерес представляют наноразмерные системы доставки лекарственных веществ на основе биodeградируемых и биосовместимых полимеров. Предлагаемый в диссертационном исследовании А.М. Зыбиной нанотехнологический подход, направленный на преимущественное повышение концентрации противоэпилептического препарата карбамазепина в структурах головного мозга, открывает новые перспективы в лечении эпилепсии.

Предложенная в диссертации концепция доставки в мозг терапевтически значимых концентраций карбамазепина в составе полимерных наночастиц позволяет преодолеть эффлюксную функцию Р-гликопротеина, что существенно расширяет возможности терапии фармакорезистентных форм эпилепсии.

Принципиально важным является факт существенного снижения эффективной дозы карбамазепина в составе полимерной формы, что несомненно приведет к снижению побочных эффектов со стороны различных органов и систем, присущих стандартной лекарственной форме карбамазепина.

Противосудорожная активность наносомальной формы карбамазепина и ее преимущества относительно стандартной лекарственной формы подтверждены фармакологическими и биохимическими методами исследования.

На примере разработанной наноразмерной формы карбамазепина продемонстрирована принципиальная возможность солюбилизации труднорастворимой субстанции с использованием полимера-носителя и получения водорастворимой формы для парентерального введения.

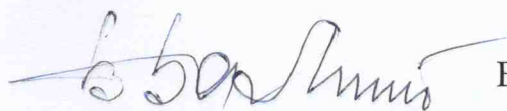
Принципиальных замечаний нет.

Судя по автореферату, диссертационная работа Зыбиной А.М. отвечает требованиям, установленным Московским государственным университетом имени М.В. Ломоносова к работам подобного рода. Содержание диссертации соответствует паспорту специальности 03.03.01 – «Физиология» (по биологическим наукам), а также критериям, определенным пп. 2.1-2.5 положения о присуждении ученых степеней в Московском государственном университете имени М.В. Ломоносова.

Таким образом, соискатель Зыбина Анна Михайловна заслуживает присуждения ей ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.03.01 – «Физиология».

Даю свое согласие на обработку персональных данных и внесение информации в систему ИСТИНА.

Балабаньян Вадим Юрьевич, доктор фармацевтических наук
доцент кафедры фармацевтической технологии
факультета фундаментальной медицины
Московского государственного университета
имени М.В. Ломоносова
119991, г. Москва, Ломоносовский проспект, д.27, корп. 1
Телефон: (495) 9328814 e-mail: bal.pharm@mail.ru



Балабаньян В.Ю.

«28» сентября 2018 г.

Подпись д.фарм.н., доцента
В.Ю. Балабаньяна удостоверяю
И.о. специалиста по кадрам
ФФМ МГУ имени М.В. Ломоносова



Е.Ю. Яковлева

ОТЗЫВ

На автореферат диссертации ЗЫБИНОЙ АННЫ МИХАЙЛОВНЫ
«Противоэпилептические эффекты карбамазепина, включенного в полимерные
наночастицы» представленной
на соискание ученой степени кандидата биологических наук
по специальности 03.03.01 – «ФИЗИОЛОГИЯ»

Наше понимание основных механизмов эпилепсии и эпилептогенеза постоянно совершенствуется. Тем не менее, до сих пор неясно, как эти достижения приведут к повышению качества разработки новых лекарственных средств и улучшению контроля над приступами. Существует множество нерешенных вопросов, касающихся антиэпилептических препаратов. Является ли отбор по эффективности на животных моделях оптимальным путем для поиска новых антиэпилептических препаратов? Приведет ли поиск новых механизмов методологии к появлению более эффективного и безопасного лечения? Решение проблемы резистентности к лекарственным препаратам будет в индивидуальном подборе терапии или через препарат общего применения? Возможно, ответ не в самом препарате, а в особом механизме его доставки. Существует большой интерес к доставке антиэпилептических препаратов через гематоэнцефалический барьер и к непосредственной доставке препарата в необходимые отделы ЦНС. Кроме того, прицельная терапия позволяет учитывать индивидуальные различия в ответах на терапию, возможно, фармакогеномика станет важным компонентом терапии. Пока эти возможности не реализованы, однако оптимальное лечение требует полного понимания возможностей доступной лекарственной терапии.

В работе Зыбиной А.М. впервые предпринято исследование механизмов действия антиэпилептических препаратов на изониазидовой модели. Убедительно и оригинально продемонстрировано использование наночастиц, связанных с лекарственной формой, в облегчении транспорта через ГЭБ, минуя основной транспортер Р-гр, который определяет формирование множественной резистентности к антиэпилептическим препаратам.

Достоверность полученных результатов диссертационного исследования, обоснованность научных положений и выводов не вызывает сомнений. Использованные методы адекватны поставленной цели, большой объем экспериментальных данных статистически обработан. Выводы соответствуют поставленным задачам и отражают новизну полученных результатов. Основные положения диссертации солидно апробированы на отечественных и международных конференциях, а результаты достаточно полно опубликованы в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК РФ.

Судя по автореферату, диссертационная работа Зыбиной А.М. отвечает требованиям, установленным Московским государственным университетом имени М.В. Ломоносова к работам подобного рода. Содержание диссертации соответствует паспорту специальности 03.03.01 – «Физиология» (по биологическим наукам), а также критериям, определенным пп. 2.1-2.5 положения о присуждении ученых степеней в Московском государственном университете имени М.В.Ломоносова.

Таким образом, соискатель Зыбина Анна Михайловна заслуживает присуждения ей ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.03.01– «Физиология».

Даю свое согласие на обработку персональных данных и внесение информации в систему ИСТИНА.

доктор биологических наук
профессор кафедры общей биологии и
физиологии факультета педагогического
образования «Калмыцкий государственный
университет им. Б.Б. Городовикова

Абушинова Надежда Норминовна

11, ул. Пушкина, г. Элиста,
Республика Калмыкия, Россия 358000
Телефон: 8 (847)223-90-02
e-mail: abushinova@gmail.com



21.09.2018

