

**Отзыв официального оппонента Ворониной Татьяны  
Анатольевны на диссертацию Зыбиной Анны Михайловны на тему:  
«Противоэпилептические эффекты карбамазепина, включенного в  
полимерные наночастицы», представленную на соискание ученой  
степени кандидата биологических наук по специальности 03.03.01-  
физиология**

**Актуальность работы.**

Эпилепсией в мире страдает около 50 млн человек и для лечения этого заболевания используется большое число противоэпилептических препаратов (ПЭП), которые, однако, не всегда эффективны, обладают значительными побочными проявлениями, а поскольку больные различного возраста, в том числе и дети, принимают их длительно и часто пожизненно, качество жизни пациентов остается неудовлетворительным. В России в настоящее время отсутствуют отечественные ПЭП и все основные препараты покупаются за рубежом.

Стабильно высоким при эпилепсии остается процент (20-40%) фармакорезистентных эпилепсий и поэтому фармакорезистентность является серьезной проблемой, как для врачей, так и для пациентов. Причины фармакорезистентности могут быть различными. Наряду с генетическими нарушениями, которые связаны с функционированием ионных каналов и рецепторов, обсуждается роль и Р-гликопротеина - полипотентного транспортера. Хотя в здоровом мозге он выполняет функцию защитного механизма гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), регулируя проникновение в нейроны различных субстанций, показана его высокая экспрессия в эпилептогенной ткани. Предполагается, что чрезмерная экспрессия Р-гликопротеина в эпилептогенной ткани может уменьшать поступление ПЭП в мозг.

Эффективность использования наночастиц как носителей для улучшения прохождения веществ через ГЭБ активно изучается во всем мире. Особую актуальность этот подход имеет при разработке средств лечения эпилепсии, при которой особенно высок процент пациентов фармакорезистентных к имеющимся ПЭП.

В связи с вышеизложенным, диссертационная работа Зыбиной Анны Михайловны, посвященная изучению противоэпилептических и поведенческих эффектов карбамазепина, включенного в полимерные наночастицы в сравнении с карбамазепином в субстанции и определению возможностей преодаления фармакорезистентности, представляет собой актуальное исследование, имеющее высокую научную и практическую значимость для физиологии, фармакологии, биологии.

Целью диссертационного исследования А.М. Зыбиной являлось изучение противоэпилептических эффектов карбамазепина, включенного в полимерные наночастицы, исследование взаимодействия карбамазепина в этой форме с Р-гликопротеином и изучение влияния карбамазепина на поведение животных. Карбамазепин хорошо известный и широко применяемый, как в России, так и за рубежом, ПЭП первого поколения, который входит в список препаратов первого выбора при лечении разных форм эпилепсии. Однако, карбамазепин не лишен побочных эффектов и по отношению к нему, как и к другим ПЭП, развивается фармакорезистентность. Кроме того, не существует его парентеральной формы, которая необходима при некоторых формах эпилепсии и, прежде всего, при эпилептическом статусе. Взаимодействие карбамазепина с Р-гликопротеином изучается и обсуждается в литературе и на настоящий момент имеются исследования, как подтверждающие их взаимодействие, так и ставящие этот факт под сомнение. В данной работе изучается и эта сложная проблема и полученные результаты и их анализ вносят дополнительный вклад в понимание данного спорного вопроса.

Таким образом, цель диссертационного исследования обоснована, а поставленные задачи соответствуют заявленной цели.

**Степень обоснованности, достоверности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.**

Представленная работа является результатом анализа достаточного в количественном отношении статистически обработанного материала

исследований. Для диссертационной работы автором использованы современные методики сбора и обработки исходных данных.

Диссертация выполнена на высоком методическом и теоретическом уровне. Хочется отметить широкий спектр методик, использованных в данном исследовании. Научные положения, выдвинутые на защиту, выводы и заключения, сформулированные автором на основании полученных результатов, являются обоснованными и опираются на достаточный объем проведенных исследований (в работе представлены данные, полученные на 351 крысах Вистар).

Выводы обоснованы и полностью соответствуют представленным в работе результатам экспериментального исследования, основные научные положения аргументировано вытекают из полученных автором результатов исследования.

Использованные в работе современные методы исследования, убедительность изложения и представленные иллюстрации позволяют считать выводы и научные положения достоверными. Для анализа полученных результатов применены правильно подобранные методы статистического анализа.

#### **Научная новизна полученных результатов.**

Научная новизна диссертационной работы Зыбиной А.М. состоит в том, что в работе впервые выявлен противосудорожный эффект карбамазепина, включенного в полимерные наночастицы. Показано, что минимальная эффективная доза исследуемой формы препарата в 30 раз ниже по сравнению с карбамазепином в субстанции. В работе подтверждено частичное взаимодействие карбамазепина с Р-гликопротеином и впервые исследовано и доказано отсутствие взаимодействия карбамазепина включенного в наночастицы с Р-гликопротеином. В работе впервые исследовано состояние гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) на изониазидовой модели судорожного состояния и показано отсутствие нарушения ГЭБ на этой модели эпилепсии, что доказывает достоверность

полученных результатов. Впервые исследовано действие новой формы карбамазепина, включенного в полимерные наночастицы при хроническом применении на поведение животных и выявлена способность вещества улучшать когнитивные функции и уменьшать тревожность.

Таким образом, диссертационное исследование А.М. Зыбиной имеет высокую степень научной новизны.

### **Оценка объема, структуры и содержания работы.**

Диссертация написана согласно классическим требованиям, изложена на 127-ми страницах и состоит из следующих разделов: введение, обзор литературы, методы исследования, результаты, обсуждение результатов, выводы, список литературы. Диссертация иллюстрирована 31 рисунком и 18 таблицами. Список цитируемой литературы включает 137 наименования.

Обзор литературы составляет 27 страниц, написан хорошим научным языком. В нем приведены данные об эпилепсии, различных моделях эпилепсии, проницаемости ГЭБ на различных моделях. Также представлены результаты исследований о взаимосвязи Р-гликопротеина с гематоэнцефалическим барьером и эффективности применения наночастиц как носителей для проникновения через ГЭБ. Данные литературы обобщены диссертантом с критической точки зрения, что свидетельствует о хорошем знании современной литературы по данному вопросу.

Глава, с описанием материалов и методов исследований, занимает 16 страниц и дает полное представление о применявшихся методах исследования. Для решения поставленных задач в работе использовалось большое количество методов.

Результаты собственных исследований изложены на 53 страницах, обсуждены с учетом современного состояния исследований в данной области физиологии и фармакологии. Приведенные в тексте таблицы и рисунки усиливают информативность диссертационной работе.

В главе «Заключение» проведен анализ полученных результатов. В данном разделе обобщены уже имеющиеся факты по данной проблеме и интерпретация результатов собственных исследований.

Выводы, сделанные автором работы, ясно и корректно отражают наиболее значимые результаты, полученные в ходе проведенных исследований.

Автореферат диссертации написан четким, лаконичным языком, хорошо иллюстрирован, полностью отвечает содержанию диссертационной работы.

Материалы исследования неоднократно обсуждались на различных конференциях.

Основные результаты диссертации отражены в 7 публикациях, в том числе в 3 статьях в научных журналах и изданиях, рекомендованных ВАК,

При ознакомлении с диссертацией возникли следующие замечания и вопросы.

1. При исследовании поведения на фоне хронического введения препаратов было отмечено повышение двигательной активности в тесте открытое поле. Возникает вопрос, с чем связан этот эффект: с анксиолитической (противотревожной) активностью веществ или с их стимулирующим действием на моторную, двигательную активность. Для анализа этого эффекта было бы желательно включить в исследование дополнительный тест – оценить действие препаратов на двигательную активность в актометре без стресса.

2. В работе отсутствуют показатели, характеризующие летальность животных в тесте изониазидовых судорог.

3. В исследовании получен важный, интересный результат. Показано, что карбамазепин, включенный в наночастицы, оказывает эффекты в дозах в 30 раз меньших, чем карбамазепин в субстанции. С чем связано такое существенное усиление эффекта?

4. Имеются неточности в представлении рисунка 2.

Выявленные мелкие замечания и заданные вопросы носят преимущественно уточняющий характер и не умаляют достоинств выполненной работы.

**Заключение о соответствии диссертации критериям, установленным Положением о порядке присуждения ученых степеней**

Диссертация отвечает требованиям, установленным Московским государственным университетом имени М.В.Ломоносова к диссертациям на соискание степени кандидата наук. 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, а также оформлена, согласно приложениям № 5, 6 Положения о диссертационном совете Московского государственного университета имени М.В.Ломоносова.

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

зав. лабораторией психофармакологии  
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт  
фармакологии имени В.В. Закусова»  
Доктор медицинских наук, профессор,  
заслуженный деятель науки,



Т.А. Воронина

Воронина Татьяна Александровна: 125315, г. Москва, ул.  
Балтийская, д.8. e-mail: voroninata38@gmail.com Тел.: 84956012414

Подпись профессора Т.А. Ворониной заверяю,  
Ученый секретарь ФГБНУ «Научно-исследовательский институт  
фармакологии имени В.В. Закусова»  
кандидат биологических наук  
24 сентября 2018 г.



В.А. Крайнева