

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу

Яковлева Руслана Юрьевича

«Детонационный наноалмаз как перспективный носитель биологически активных веществ»,

представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальностям 02.00.04 – физическая химия, 14.04.02. – фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Актуальность темы исследований. В настоящее время разработка систем доставки лекарственных веществ является многообещающей и признанной областью химии, медицинских и фармацевтических нанотехнологий. Наноносителями лекарственных веществ могут быть различные наноструктуры, которые обеспечивают направленный (пассивный или векторный) транспорт веществ до органа-мишени. В настоящее время углеродные носители для систем доставки лекарственных веществ – фуллерены, нанотрубки, графен, наноалмазы – считаются одними из наиболее перспективных благодаря высокой загрузке лекарственного вещества, возможности функционализации поверхности носителя и относительно малой токсичностью. Наименее изученным в этом ряду является детонационный наноалмаз (ДНА), который обладает наименьшей токсичностью в ряду углеродных наноструктур.

Диссертационная работа Яковлева Р. Ю. посвящена актуальной проблеме физической химии, фармацевтической химии, биофармации, нанотехнологий и медицины, в которой показана перспективность применения детонационного наноалмаза как носителя лекарственных веществ в системах их доставки, а также изучение его химических, физико-химических и биофармацевтических свойств, влияющих на параметры таких систем. Работа представляет собой подробное изучение структуры и свойств ДНА, стандартизации, разработке методов визуализации *invitro* и *invivo*, создания конъюгатов наноалмаза с лекарственными веществами, изучения их физико-химических, биофармацевтических и фармакологических характеристик.

В связи с этим тема диссертационной работы Р.Ю. Яковлева является, несомненно, актуальной как для фундаментальных положений, так и практической значимости, и новой с научной точки зрения.

Новизна исследований и полученных результатов.

Диссертантом впервые с применением метода электронной микроскопии изучено проникновение частиц ДНА и его конъюгатов с лекарственными веществами в клетку; на моделях *invitro* и *invivo* изучена токсичность ДНА и его конъюгатов с лекарственными веществами.

Впервые показано проникновение ДНА через гематоэнцефалический барьер, с помощью метода жидкостной сцинтилляционной спектрометрии изучена абсорбция наноалмаза в организме животных с несколькими типами меток в течение 6 месяцев.

Важным разделом диссертационной работы является получение стабильных гидрозолей, изучение их качества.

Принципиально новым направлением в нанохимии и наномедицине является прививка к специально обработанной поверхности ДНА лекарственных веществ: глицина, амикацина, ферментов и линкерных молекул, что является перспективным для создания инновационных лекарственных средств.

Следует отметить интересный результат, полученный диссертантом впервые в работе с ДНА – изменение фармакологической активности (используемый в работе термин - амплификация) иммобилизованных на ДНА лекарственных веществ.

Значимость для науки и практики полученных результатов.

Диссертантом, с целью повышения эффективности иммобилизации лекарственных и биологически активных веществ удачно оптимизированы методы химического модифицирования поверхности ДНА.

Разработаны способы иммобилизации диагностических соединений, биологически активных веществ и лекарственных молекул на поверхность ДНА.

Разработаны способы дезагрегации частиц ДНА, способы приготовления их стабильных гидрозолей и стерилизации.

Разработаны методы визуализации ДНА *ex vivo*, впервые получен наноалмаз с тритиевой меткой, разработаны способы повышения эффективности введения трития в ДНА. Изучена диффузия частиц ДНА через модельную и биомембраны.

Личный вклад автора состоит в разработке комплекса исследований: анализ научной литературы, планирование, подготовка и выполнение экспериментальных исследований, обсуждение полученных результатов и оформление их в виде научных публикаций и патентных заявок, обеспечение условий для практического применения этих результатов, участие во всех биологических и фармакологических исследованиях.

Публикации и апробация работы. По результатам работы опубликовано 16 научных работ, в том числе, 13 статей в журналах, входящих в перечень ВАК РФ, 50 тезисов докладов, 1 учебно-методическое пособие, получено 22 патента, в том числе, 19 патентов РФ, 2 Европатента и 1 патент США. Работа широко апробирована на всероссийских и международных конференциях.

Структура работы. Диссертация Р.Ю. Яковлева изложена на 227 страницах машинописного текста, включает 42 таблицы и 90 рисунков, имеет приложение объемом 40 страниц. Список цитируемой литературы содержит 390 наименований.

Во введении обоснована актуальность темы работы и выбор объектов исследования, сформулированы цели и задачи работы, отмечена ее научная новизна.

В первой главе рассмотрены вопросы получения, очистки ДНА, строение его частицы, химический и функциональный состав, дезагрегация частиц ДНА, получение и характеристики гидрозолей. Основное место занимают методы химического модифицирования поверхности ДНА, способы и примеры иммобилизации на ней БАВ и ЛВ. Особое внимание

уделеноспособам визуализации ДНА *in vitro* и *in vivo*, данные о биораспределении ДНА в организме экспериментальных животных и применении ДНА в биомедицинских приложениях, в том числе, как носителя биологически активных и лекарственных веществ (БАВ и ЛВ). Р.Ю. Яковлевым представлен обширный литературный обзор, на основании которого правомерно сделан вывод о цели, задачах исследования, целесообразности изучения основных химических, фармакологических и биофармацевтических факторов создания высокоэффективных систем доставки БАВ и ЛВ на основе перспективного углеродного наноносителя – детонационного наноалмаза (ДНА).

Вторая глава диссертации посвящена описанию исследованных промышленных образцов ДНА, процедур модифицирования его поверхности, методик прививки на нее БАВ и ЛВ, используемых в работе инструментальных методов исследования, методик проведения физико-химических, биофармацевтических и биологических экспериментов, а также характеристики экспериментальных животных.

В третьей главе исследуются промышленно выпускаемые ДНА различными физико-химическими методами, изучен их примесный состав, разработаны способы очистки от технологических примесей, и, главное, предложены методы стандартизации и унификации. Для медицинских целей предложено использовать ДНА с определенными показателями качества.

Степень достоверности результатов химических и физико-химических исследований обусловлена тем, что использовался широкий набор современных инструментальных методов исследования, выполненных на сертифицированном оборудовании. Биологические эксперименты проводились с использованием утвержденных Минздравом России методик доклинических исследований лекарственных средств. Показана воспроизводимость результатов исследования, выводы работы согласуются с опубликованными экспериментальными данными автора.

Выводы диссертации научно обоснованы, имеют существенное практическое значение, а их достоверность определяется современным уровнем проведенных исследований.

Оценка диссертации.

Диссертационная работа Яковлева Р.Ю. выполнена на высоком научном уровне. В экспериментальных исследованиях использованы современные приборы и оборудование. Автореферат и диссертации оформлены в соответствии с установленными требованиями.

Имеются отдельные замечания:

1. В практической значимости работы приводятся патенты на 11 средств с различным фармакологическим действием. Однако в диссертации описаны только 4 вида активности (антибактериальная, антиоксидантная, противогипоксическая и противоинсультная). Как можно объяснить это несоответствие?

2. В диссертации не приводятся четкие практические выводы о биобезопасности используемого носителя – детонационного наноалмаза.

3. В работе не приводятся какие-либо рекомендации о том, какие лекарственные формы можно использовать для полученных конъюгатов?

4. В диссертации не объяснен выбор препарата сравнения мексидола, использованного в фармакологических экспериментах. Почему не использовались другие, в том числе, зарубежные препараты?

Указанные замечания не носят принципиального характера и не снижают высокой оценки диссертационной работы.

Рекомендации по использованию результатов диссертации. Полученные результаты могут быть использованы при производстве наноалмазов (СКТБ «Технолог», ЗАО «Алмазный центр»), их дальнейшей стандартизации и применении, для создания новых лекарственных препаратов, с повышением фармакологической эффективности. Материалы диссертационной работы рекомендуются для широкого использования как в учебном процессе химических и фармацевтических подразделений ВУЗов

РФ, так и в научно-исследовательских целях в НИИ, занимающихся синтезом и разработкой систем доставки лекарственных веществ и могут быть использованы в учебных целях по специальностям 02.00.04 – физическая химия, 14.04.02. – фармацевтическая химия, фармакогнозия. Издано пособие «Наноалмазы в медицине и фармации» для студентов фармацевтических факультетов.

Заключение:

Диссертационная работа Яковлева Р.Ю. на тему: «Детонационный наноалмаз как перспективный носитель биологически активных веществ», представляет собой законченный научно-квалификационный труд, в котором приводится решение актуальной научно-практической задачи, имеющей существенное значение для физической, фармацевтической химии и наномедицины. Работа является одновременно фундаментальным и научно-прикладным исследованием, имеющим важное научное значение и дальнейшее перспективное развитие.

По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов, степени обоснованности выводов и заключений диссертационная работа Яковлева Руслана Юрьевича на тему «Детонационный наноалмаз как перспективный носитель биологически активных веществ» отвечает требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» (постановление Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 года в редакции от 21.04.2016 г. № 335), предъявляемым к диссертации на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор – Яковлев Руслан Юрьевич – заслуживает присуждения ему ученой степени кандидата химических наук по специальностям 02.00.04 – физическая химия, 14.04.02. – фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Следует особо отметить, что диссертационную работу Р.Ю. Яковлева по объему выполненных исследований, актуальности и важности нового направления в создании инновационных нанотехнологических

лекарственных средств можно считать решением научной проблемы, имеющей важное государственное социально-экономическое и народнохозяйственное значение, в которой изложены новые научно обоснованные технологические и фармацевтические решения, внедрение которых внесет значительный вклад в развитие отечественной науки, здравоохранения, в соответствии с п. 36 раздела III «Положения о порядке присуждения ученых степеней», можно представить в качестве диссертации на соискание ученой степени доктора химических наук.

Дата 05.08.2016 г.

Доктор химических наук, профессор,
Заслуженный изобретатель СССР,
лауреат Государственной премии РФ
и премии Правительства РФ
Заведующая Отделом химии и технологии
синтетических лекарственных средств
Всероссийского научного центра по
безопасности биологически активных
веществ (АО «ВНЦ БАВ»)

Скачилова С.Я. Скачилова

Скачилова София Яковлевна
Адрес и телефон: 142450 г. Старая Купавна, Московская обл., ул. Кирова, 23,
Факс/тел: +7(496) 512-59-15, <http://vncbav.ru>, email: skachilova@mail.ru

Подпись Скачиловой Софии Яковлевны заверяю:



Заведующая
отделом кадров Пушкина И.В.

ЗАМЕСТИТЕЛЬ
ГЕНЕРАЛЬНОГО ДИРЕКТОРА
ПО НАУЧНОЙ РАБОТЕ
АО «ВНЦ БАВ»
ПРОСКУРИНА О.В.

