

Министерство образования и науки
Российской Федерации
Федеральное государственное унитарное
предприятие
**«СПЕЦИАЛЬНОЕ КОНСТРУКТОРСКО-
ТЕХНОЛОГИЧЕСКОЕ БЮРО
«ТЕХНОЛОГ»**

ФГУП «СКТБ «Технолог»

192076, Санкт-Петербург, Советский пр., 33-а
Тел.: (812) 700-23-10, факс: (812) 700-36-37, (812) 700-38-18
Электронная почта: : info@sktb-technolog.ru
ИНН 7811000580
КПП 781101001

29.08.2016 г № 2455/036

Отзыв

на автореферат диссертации Яковлева Руслана Юрьевича, представленной на соискание учёной степени кандидата химических наук по специальности 02.00.04 – физическая химия и 14.04.02 – фармацевтическая химия
«Детонационный алмаз как перспективный носитель биологически активных веществ».

Последние 10-15 лет детонационные наноалмазы (ДНА) привлекают внимание исследователей в качестве эффективных носителей в системах доставки биологически активных веществ (БАВ) и лекарственных веществ (ЛВ), что делает подобные исследования актуальными. ДНА обладают уникальным сочетанием физико-химических и биофармацевтических свойств. При этом ДНА не обладают канцерогенными или мутагенными свойствами, нетоксичны и биосовместимы. Кроме того, ДНА являются единственным продуктом из семьи наночастиц углерода (фуллерены, нанотрубки, графен, карбины, глобулярный углерод и т.д.), который получают в промышленных масштабах в различных странах (Россия, КНР, Беларусь, Япония, Турция).

Одной из основных проблем является сложность стандартизации, унифицирования и визуализации в медико-биологических экспериментах *in vitro* и *in vivo*. Решение этой проблемы также актуально, что удалось доказательно установить соискателю.

Соискателем поставлена сложная задача установить роль химических, физико-химических и биофармацевтических факторов при применении ДНА в качестве носителя для систем доставки БАВ и ЛВ.

Научная новизна заключена во множестве полученных результатов:

- используя новейшие методики и современный парк приборов, выявлена физико-химическая, химическая, и биологическая неэквивалентность промышленных образцов ДНА;
- разработан способ унифицирования и стандартизации поверхности ДНА высокотемпературным гидрированием;
- разработан способ дезагрегации и получения стабильных гидрозолей ДНА;
- оптимизированы методики химического модифицирования поверхности ДНА для повышения эффективности иммобилизации БАВ и ЛВ;
- разработан способ визуализации *ex vivo* модифицированных ДНА с йодной меткой, впервые синтезирован ДНА с тритиевой меткой для визуализации частиц;
- выявлены закономерности диффузии ДНА на модельной биомембране;
- впервые показано, что динамика проникновения ДНА в клетки зависит от вида иммобилизованного на нём ЛВ; показано, что ДНА накапливаются в цитозоле

клетки в виде цепочечных агрегатов, которые не окружены мембраной и не оказывают токсического действия на структурные элементы клетки;

- впервые на 3-х видах животных (мышь, крыса, кролик) изучено биораспределение ДНА в течение 6 месяцев. Установлено, что ДНА способны преодолевать гематоэнцефалический барьер, имеют максимальное накопление в лёгких и постепенно выводятся из организма;
- определены значения LD₅₀ ДНА и конъюгата ДНА-глицин, составившие 3,4 и 2,7 г/кг соответственно (IV класс малотоксичных веществ);
- показано, что ДНА и конъюгат ДНА-глицин в дозах 20-100 мг/мл обладают дозозависимой антирадикальной активностью;
- впервые выявлены и изучены специфическая (антиоксидантная, антигипоксическая и противосульфатная) активность ДНА-глицин, при этом появляется новый вид фармакологической активности, не выявленной у глицина.

Практическая значимость работы заключается в возможности синтеза конъюгатов ДНА с ЛВ или БАВ, визуализации ДНА в организме *ex vivo* и определения их количества. Запатентованы новые способы, вещества и лекарственные средства (более 20 патентов), что может послужить основой внедрения разработок в фармацевтическую и медицинскую практику.

Результаты работ также внедрены в научно-производственную практику ФГУП «СКТБ «Технолог» (г. Санкт-Петербург), как способ очистки ДНА от нитрат-анионов и серосодержащих соединений, и как способ контроля за содержанием этих примесей в промышленных партиях ДНА.

Степень достоверности результатов гарантирована использованием широкого набора современных средств и методик проведения исследований. Показана воспроизводимость результатов исследования.

Личный вклад соискателя состоит в планировании, подготовке и выполнении экспериментальных исследований, в анализе полученных результатов, участия во всех биологических и фармакологических исследованиях.

По результатам работы опубликовано 16 статей и получено 22 патента различных стран.

Обоснованность результатов, выдвинутых соискателем, базируется на согласованности данных экспериментов и научных выводов.

Соискателем продемонстрирован профессионализм при работе с разнообразным сложным оборудованием, умение правильно ставить задачи и убедительно интерпретировать полученные результаты.

Однако работа не лишена следующих недостатков:

1. Опечатка на странице 17 (ГБК/г, а следует к написанию ГБк/г);
2. Вызывает сомнение устойчивость гидрозолей ДНА концентрации до 5 % масс. более 1 года;

Однако имеющиеся недостатки не влияют на высокое качество работы.

Следует отметить следующее:

Выполненная работа отличается большой степенью убедительности, внесён значительный вклад в развитие наномедицины, объём и качество исследований значительно превышает требования к диссертации на соискание учёной степени кандидата химических наук. Заложена успешная основа для новой работы.

Автореферат Яковлева Р.Ю. является полноценным научно-исследовательским трудом, выполненным автором на высоком научном уровне. Автореферат содержит достаточное количество исходных данных, имеет пояснения, рисунки и таблицы. Написан квалифицированно и аккуратно оформлен. Полученные результаты представляют интерес для специалистов в области физической, фармацевтической химии, химии детонационных процессов, технологии химической очистки и модификации ДНА. Содержание автореферата соответствует 16 опубликованным работам и 22 патентам.

Диссертационная работа по научной новизне, практическому значению, объёму и уровню качества материала удовлетворяет требованиям ВАК, предъявляемым к кандидатским диссертациям по специальности 02.00.04 - физическая химия и 14.04.02 -

фармацевтическая химия, фармакогнозия, а её автор, Яковлев Руслан Юрьевич, заслуживает присуждения учёной степени кандидата химических наук.

Доктор технических наук,
начальник научно-исследовательской
лаборатории В.Ю. Долматова, лауреат
премии Ленинского Комсомола в области
науки и техники, почётный доктор наук
в области материаловедения института
сверхтвёрдых материалов им. В.Н. Бакуля

В.Ю. Долматов

*Подпись руки В.Ю. Долматова
удостоверено.*

Начальник отдела кадров

И.А. Бонькова