

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора фармацевтических наук, доцента Суслиной Светланы Николаевны на диссертационную работу Оборотова Григория Александровича на тему: «Разработка липосомальной лекарственной формы противоопухолевого препарата гемцитабин», представленную в диссертационный совет ДСУ 208.002.02 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств.

Актуальность темы исследования

Тема диссертации, посвященная разработке липосомальной формы гемцитабина, является крайне актуальной в контексте современной онкологической терапии. Гемцитабин – это один из основных препаратов, используемых для лечения различных злокачественных новообразований, однако его эффективность ограничена несколькими проблемами, такими как короткий период полувыведения и быстрая инактивация в организме. В этих условиях создание липосомальной формы гемцитабина представляет собой значительный шаг вперед, так как она позволяет повысить стабильность препарата, увеличить его биодоступность и продлить циркуляцию в организме. Актуальность работы также подтверждается необходимостью разработки эффективных методов доставки противоопухолевых средств, что значительно улучшает терапевтический эффект и снижает токсичность.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Научные положения, выводы и рекомендации, изложенные в диссертации, подтверждаются тщательным экспериментальным исследованием, выполненным автором. Логика и последовательность изложения работы позволяет убедиться в правильности сделанных выводов. Работа охватывает все ключевые аспекты, начиная от изучения свойств гемцитабина и оценки данных о механизмах действия, до разработки технологии получения и стабилизации липосомальной формы. Также представлен подробный анализ различных методов инкапсуляции и выбора оптимальных параметров для создания стабильной и эффективной формы. Выводы, сделанные на основе полученных экспериментальных данных, являются убедительными и хорошо аргументированными.

Достоверность и новизна исследования, полученных результатов

Достоверность полученных результатов обеспечена использованием проверенных и воспроизводимых методов, таких как спектрофотометрия и гель-фильтрация, а также применением современного аналитического оборудования. В диссертации представлены убедительные данные, которые подтверждают более высокую цитотоксическую активность липосомального гемцитабина по сравнению с его свободной формой. Научная новизна исследования заключается в разработке новой отечественной липосомальной формы гемцитабина, что особенно важно в контексте российской фармацевтической отрасли. Также впервые предложена эффективная методика стабилизации и инкапсуляции гидрофильного противоопухолевого средства в липосомы, что имеет важное значение для дальнейших разработок в этой области.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Работа имеет важное значение как для теоретической науки, так и для практического применения. Теоретическая значимость заключается в предложении новой технологии создания липосомальных форм гидрофильных препаратов, что представляет собой важный вклад в область фармацевтической науки. Практическая значимость работы очевидна, так как разработанная форма гемцитабина может значительно улучшить качество химиотерапевтического лечения, повысив его эффективность и снизив токсичность. Результаты исследования открывают возможности для создания новых препаратов с подобной технологией инкапсуляции, что имеет потенциал для улучшения результатов лечения онкологических заболеваний.

Соответствие диссертации паспорту специальности

Диссертационная работа полностью соответствует паспорту научной специальности 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств по пунктам 2, 3, 4.

Полнота освещения результатов диссертации в печати

По результатам исследования автором опубликовано 5 работ, в том числе 3 научные статьи в журналах, включённых в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета / Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук; 1 иная публикация по результатам исследования, 1 публикация в сборнике материалов всероссийской научной конференции.

Материалы проведённых исследований по теме диссертации были представлены и обсуждены на научной конференции межинституциональной XVIII Всероссийской научно-практической конференции им. А.Ю. Барышникова

«Новые перспективные противоопухолевые препараты и медицинские технологии: проблемы, достижения, перспективы» памяти А. Ю. Барышникова, проведённой с участием сотрудников ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России (Москва, 24-25 апреля 2025 г.).

Структура и содержание диссертации

Структура диссертации логично организована, что позволяет последовательно проследить ход исследования. **В первой главе** представлена глубокая проработка существующих данных по гемцитабину, его химическим свойствам и механизму действия, а также анализируются различные подходы к созданию липосомальных форм препаратов. Данная глава обосновывает актуальность темы и необходимость дальнейших исследований для повышения терапевтической эффективности гемцитабина.

Во второй главе автор подробно описывает использованные материалы и методы исследования. Эта глава содержит информацию о процессах, связанных с получением липосом, а также о методах их анализа, что является важным для обеспечения достоверности и точности исследования.

Третья глава посвящена разработке состава и технологии получения липосомальной лекарственной формы гемцитабина. В ней представлены этапы формирования липосом, включая использование гидратации липидной пленки и различные методы инкапсуляции препарата. Этот раздел демонстрирует комплексный подход к решению проблем, связанных с эффективностью инкапсуляции.

Четвертая глава содержит методы качественного и количественного анализа разработанной липосомальной формы гемцитабина, а также обсуждаются результаты стабилизации и биологической активности. В этой главе также приведены результаты опытов *in vitro*, которые продемонстрировали

высокую цитотоксическую активность липосомального гемцитабина, что подчеркивает эффективность предложенной формы.

Таким образом, структура работы соответствует научным требованиям и ясно приводит к основным выводам, подтверждающим актуальность и значимость исследования.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Содержание автореферата полностью отражает основные научные положения и выводы диссертационной работы. В автореферате кратко изложены цель и задачи исследования, а также представлены ключевые научные результаты, демонстрирующие высокую эффективность липосомальной формы гемцитабина. Все основные моменты работы, включая методы исследования и полученные результаты, нашли свое отражение в автореферате, что подтверждает его соответствие диссертации.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

В целом диссертация Оборотова Г.А. оставляет крайне положительное впечатление своей структурированностью, логикой и традиционной методологией, ее прочтение было интересным как в разделе обзора ранее проводимых научных исследований, так и представления собственных результатов.

Тем не менее по работе возникли ряд вопросов требующих пояснения:

- 1) поясните формулировку названия диссертационной работы «Разработка липосомальной лекарственной формы противоопухолевого ПРЕПАРАТА гемцитабин», в то время как буквально в третьем предложении: «К числу широко применяемых противоопухолевых СРЕДСТВ относится гемцитабин» ...;
- 2) с.8. Практическая значимость исследования состоит в создании отечественной оригинальной инъекционной ЛФ «Гемцитабин липосомальный

лиофилизат для приготовления ДИСПЕРСИИ ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ 5 мг». - поясните в соответствии с какой ОФС разработан проект НД на Ваш препарат;

3) по п.5. положений выносимых на защиту «Результаты оценки цитотоксической активности липосомальной формы гемцитабина» это подтверждение активности разработанной лекарственной формы, возможно, это не следует отдельно выносить по нашей научной специальности;

4) с. 24 в таблице 2, пункт 2 «гемцитабин в обычных» видимо липосомах, а что такое обычные липосомы?

5) с.74 «Оптимальными по совокупности показателей были признаны системы, характеризующиеся умеренным содержанием холестерина и повышенной концентрацией ЛИПИДОВ, что обеспечивало достижение высокой эффективности инкапсуляции при сохранении однородности и стабильности дисперсии.» в данном случае следовало уточнить «фосфолипидов», поскольку холестерин тоже липид;

6) поясните, почему отсутствует показатель «остаточные органические растворители», при том что пленку получали с хлороформом.

Вышеуказанные вопросы и замечания не являются критическими, не снижают научной и практической значимости диссертационного исследования Оборотова Г.А.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, диссертационная работа Оборотова Григория Александровича на тему: «Разработка липосомальной лекарственной формы противоопухолевого препарата гемцитабин» на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук является научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная научная задача фармацевтической технологии, связанная с обоснованием состава, разработкой способа получения и оценкой ключевых характеристик липосомальной лекарственной формы гемцитабина для инъекционного применения. Полученные результаты имеют существенное

значение для развития отечественных подходов к созданию липосомальных противоопухолевых препаратов и расширяют научно-практические основы разработки лекарственных форм цитостатических средств, что соответствует требованиям п. 16 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом ректора № 0692/Р от 06.06.2022 года (с изменениями, утвержденными: приказом №1179/Р от 29.08.2023г., приказом №0787/Р от 24.05.2024г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Оборотов Григорий Александрович заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности — 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств.

Официальный оппонент:

Доктор фармацевтических наук, доцент
(3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств), заведующий кафедрой общей фармацевтической и биомедицинской технологии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»
Суслина Светлана Николаевна



«13» мая 2026г.

Подпись Суслиной С.Н. заверяю:
Ученый секретарь ученого совета медицинского института ФГАОУ
ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса
Лумумбы»,
доцент, кандидат фармацевтических наук



/Максимова Т.В.

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (117198, Российская Федерация, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д.6Тел.: (499) 936-87-87, e-mail: svetlana-suslina@yandex.ru)