

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректора по науке, инновациям и
цифровизации ФГБОУ ВО
«Воронежский государственный
университет», доктор физико-
математических наук, доцент

Д.В. Костин



« 08 » мая

2026 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный университет» на диссертационную работу Оборотова Григория Александровича «Разработка липосомальной лекарственной формы противоопухолевого препарата гемцитабин», представленную на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств

Актуальность темы выполненной работы

Тема разработки липосомальных форм противоопухолевых препаратов, в том числе гемцитабина, является крайне актуальной и востребованной в современной фармацевтической науке. Гемцитабин — это один из самых распространенных и эффективных препаратов, используемых в химиотерапии для лечения различных типов солидных опухолей, таких как рак поджелудочной железы, легких, молочной железы и других. Однако, несмотря на его высокую клиническую эффективность, препарат обладает рядом существенных ограничений. К ним относятся низкая биодоступность, быстрый метаболизм и короткий период полувыведения, что требует частых введений и увеличивает системную токсичность. Эти проблемы существенно ограничивают его терапевтические возможности и снижают качество жизни пациентов.

В связи с этим, разработка липосомальных форм гемцитабина представляет собой важный и перспективный подход. Липосомы, как носители лекарственных

средств, способны повысить стабильность препарата, замедлить его выведение, улучшить фармакокинетические свойства и обеспечить более целенаправленную доставку действующего вещества в опухолевые ткани, что минимизирует системную токсичность и повышает терапевтическую эффективность. Таким образом, создание эффективной и стабильной липосомальной формы гемцитабина не только улучшит лечение онкологических заболеваний, но и окажет положительное влияние на развитие новых терапевтических стратегий в области химиотерапии.

Данная проблема остается актуальной и в свете продолжающихся исследований в области нанотехнологий и разработки новых систем доставки лекарств, что подчеркивает значимость работы. Разработка отечественной липосомальной формы гемцитабина имеет также высокое практическое значение, поскольку позволит создать более доступные и эффективные средства для лечения онкологических заболеваний, что особенно важно в условиях современных экономических и социальных реалий.

Связь работы с планом соответствующих отраслей науки

Диссертационная работа Оборотова Григория Александровича тесно связана с приоритетными направлениями фармацевтической науки и промышленности, включая разработку новых методов доставки противоопухолевых препаратов. Проведенные исследования направлены на решение актуальных задач, связанных с повышением эффективности и безопасности химиотерапии через создание липосомальных форм лекарственных средств. Разработка новых технологий для улучшения характеристик гемцитабина соответствует современным запросам фармацевтической отрасли, обеспечивая высокие перспективы для создания более эффективных терапевтических решений.

Новизна исследования и полученных результатов

Новизна исследования заключается в разработке и обосновании технологии получения липосомальной лекарственной формы гемцитабина, обладающей высокой стабильностью при хранении. Эта работа является важным вкладом в область фармацевтической науки, так как представляет собой решение одной из ключевых проблем в применении гемцитабина — нестабильность и короткий период полувыведения препарата, что ограничивает его терапевтическую эффективность. В диссертации впервые предложен метод, позволяющий повысить

эффективность инкапсуляции гемцитабина, используя липосомы, созданные на основе тщательно подобранных фосфолипидов. Также в ходе работы был выявлен оптимальный состав липосом, что позволило достичь высокой загрузочной способности препарата и минимизировать потерю активного вещества в процессе производства.

Кроме того, важной новизной является использование метода лиофилизации для стабилизации липосом, что значительно улучшает их стабильность при хранении, позволяя препарату сохранять активность на протяжении длительного времени. В ходе исследования был также разработан и обоснован новый подход к контролю за качеством липосомальных препаратов, включающий использование спектрофотометрии и гель-фильтрации, что позволяет точно определять концентрацию гемцитабина в липосомальных дисперсиях и оценивать эффективность инкапсуляции. Все эти достижения в совокупности представляют собой значимый шаг в разработке новых и эффективных форм противоопухолевых препаратов.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Результаты диссертационной работы имеют значительную теоретическую и практическую ценность для фармацевтической науки и медицинской практики. Теоретическая значимость исследования заключается в том, что оно обосновывает создание липосомальных форм для инкапсуляции гидрофильных противоопухолевых препаратов, что представляет собой важную область разработки в фармацевтической промышленности. Работа позволяет глубже понять механизмы инкапсуляции гидрофильных веществ в липосомы и их поведение в организме, а также предоставляет новые методы и подходы для создания более стабильных и эффективных лекарственных форм.

Практическая значимость заключается в том, что разработанная липосомальная форма гемцитабина может быть использована для улучшения химиотерапевтического лечения, что особенно важно для повышения эффективности лечения солидных опухолей. Полученные данные об оптимизации состава и технологии получения липосомальных препаратов могут быть использованы для разработки аналогичных форм для других гидрофильных препаратов, что расширяет области применения липосомальных технологий. Разработка стабильной и эффективной липосомальной формы гемцитабина имеет

высокое значение для улучшения качества жизни онкологических пациентов, снижая токсичность и повышая терапевтическую эффективность лечения.

Личный вклад автора

Личный вклад автора в работу заключается в разработке нового подхода к созданию липосомальных форм гемцитабина. Автор самостоятелен в разработке состава и технологии получения липосом, проведении всех экспериментов, включая оценку цитотоксической активности и стабильности препарата при хранении. В ходе работы автор также самостоятельно выполнил сбор и анализ экспериментальных данных, используя новейшие методы контроля качества и стабильности липосомальных дисперсий.

Кроме того, автором было предложено использование метода лиофилизации для стабилизации гемцитабина в липосомах, что является важной инновацией в области фармацевтической разработки. Все методы, предложенные в работе, обоснованы экспериментальными исследованиями, а полученные результаты были опубликованы в рецензируемых научных журналах. Таким образом, вклад автора состоит не только в теоретической разработке, но и в практической реализации предложенной технологии, что является значительным вкладом в развитие фармацевтической науки и промышленности.

Рекомендации по использованию результатов работы и выводов диссертации

Результаты и выводы диссертационной работы могут быть рекомендованы для практического применения в фармацевтической промышленности при разработке новых липосомальных форм противоопухолевых препаратов. Разработанная технология получения липосомальной формы гемцитабина имеет большой потенциал для применения в клинической практике, так как она позволяет улучшить фармакокинетические характеристики препарата, повысить его биодоступность и снизить токсичность. Полученные данные могут быть использованы для создания аналогичных форм для других гидрофильных препаратов, что будет способствовать улучшению лечения онкологических заболеваний.

Кроме того, результаты исследования могут быть полезны в учебном процессе для подготовки специалистов в области фармацевтической химии и технологии лекарств. Применение полученных методов в разработке новых

лекарственных форм также может способствовать развитию новых подходов в области нанотехнологий для фармацевтики.

Публикации по теме диссертации

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

Диссертационная работа выполнена в соответствии с требованиями и имеет четкую структуру. Она состоит из введения, обзора литературы, экспериментальной части (главы 2–4), общих выводов, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы и приложений. Текст диссертации изложен на 132 листах и включает 27 таблиц и 19 рисунков. Список литературы содержит 138 источников, из которых 120 являются зарубежными.

Во введении автор обосновывает актуальность исследования, формулирует цель и задачи работы, представляется научная новизна, теоретическая и практическая значимость результатов. Также в введении описаны методология и методы исследования, выделены положения, выносимые на защиту, приведены сведения о достоверности результатов и их апробации, а также информация о личном вкладе автора.

Первая глава посвящена обзору литературы, в котором рассматриваются основные аспекты, связанные с гемцитабином, его химическими свойствами,

механизмами действия, а также существующие методы инкапсуляции противоопухолевых препаратов в липосомы. Это обоснует актуальность и необходимость разработки липосомальной формы гемцитабина.

Во второй главе автор описывает материалы и методы, использованные в исследовании. Здесь рассмотрены процессы получения липосом, методы их стабилизации, а также методики анализа качества и цитотоксичности липосомальной формы гемцитабина.

Третья глава посвящена разработке состава и технологии получения липосомальной лекарственной формы гемцитабина. Автор подробно описывает этапы, связанные с созданием липосом, включая выбор липидной композиции, гидратацию липидной пленки и методы загрузки препарата.

Четвертая глава касается методик качественного и количественного анализа липосомальной формы гемцитабина. В этой главе также приведены результаты экспериментальных исследований *in vitro*, которые подтвердили высокую цитотоксическую активность липосомального гемцитабина по сравнению с его свободной формой. Важно отметить, что автор также изучает вопросы стабилизации и сохранения активного вещества при хранении.

В заключении подводятся итоги проведенного исследования, делаются выводы о значимости полученных результатов и их практическом применении в фармацевтической и медицинской практике.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Диссертационная работа Оборотова Григория Александровича на тему: «Разработка липосомальной лекарственной формы противоопухолевого препарата гемцитабин» характеризуется высоким уровнем научной проработки, логичностью построения, имеет теоретическую и практическую значимость для фармацевтической отрасли и фармацевтических наук в целом.

Вместе с тем, при ознакомлении с результатами исследования возникли следующие вопросы и замечания:

1. В работе подробно рассмотрены различные методы загрузки гемцитабина в липосомы, однако представляется целесообразным более детально обсудить причины сравнительно низкой эффективности активной загрузки в ряде экспериментальных серий и ограничения ее применения для данной субстанции.

2. При оптимизации состава липосомальной композиции основное внимание уделено влиянию типа фосфолипида и вспомогательных компонентов, однако

недостаточно полно раскрыта взаимосвязь между ζ -потенциалом, стабильностью системы и эффективностью инкапсуляции.

3. В разделе, посвящённом лиофилизации, показана эффективность использования криопротекторов, однако представляется целесообразным дополнительно обосновать выбор оптимального молярного соотношения криопротектор/липид с позиции масштабирования технологии.

4. В работе приведены результаты оценки цитотоксической активности *in vitro*, однако отсутствует обсуждение возможной трансляции полученных данных на *in vivo* модели, что могло бы дополнительно усилить практическую значимость исследования.

5. В оформлении диссертации встречаются незначительные стилистические и редакционные неточности, не влияющие на общее содержание работы.

В целом отмеченные замечания носят частный характер, не снижают научной и практической значимости выполненного исследования и не влияют на общую положительную оценку диссертационной работы.

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 на основании комплекса технологических, химико-фармацевтических и биологических исследований сформирована экспериментально обоснованная модель липосомальной лекарственной формы гемцитабина. В работе последовательно решены вопросы выбора липидной композиции, способа загрузки действующего вещества, лиофилизации, контроля качества, стандартизации и оценки цитотоксической активности разработанной формы, что определяет ее научную и практическую значимость для промышленной фармации, что имеет существенное значение для фармацевтической отрасли и медицинской практики. Диссертация 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.

Диссертационная работа рассмотрена, отзыв обсужден и одобрен на заседании кафедры фармацевтической технологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (протокол №1505-12_ от 07.05. 2026 г.).

Отзыв подготовил:

Заведующий кафедрой фармацевтической технологии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, доктор фармацевтических наук (специальность 15.00.02 «Фармацевтическая химия, фармакогнозия»), профессор

Сливкин Алексей Иванович

«8» 05 2026 г.

Подпись профессора А.И. Сливкина заверяю,
ученый секретарь ФГБОУ ВО «ВГУ»



М.А. Лопаева

федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный университет» (394018 Воронеж, Университетская площадь, д. 1, тел. +7 (473)220-75-21, e-mail: slivkin@pharm.vsu.ru, <https://www.vsu.ru/>)