«УТВЕРЖДАЮ»

Генеральный директор АО «ВНЦ БАВ»

О. В. Проскурина

«14» сентября 2021

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

О научно-практической значимости диссертационной работы **Турецкого Евгения Александровича** «***Создание стандартного образца водного раствора фуллерена***», представленной в диссертационный совет ДСУ 208.002.01 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) на соискание учёной степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – Фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Актуальность темы исследования

Свойства фуллерена C_{60} являются предметом активного изучения в течение последних 30 лет, начиная с момента его открытия. За это время в разных испытаниях фуллерен и его производные продемонстрировали противовирусное, противовоспалительное и антиаллергическое биологическое действие. Тем не менее, на данный момент не существует лекарственных препаратов на его основе. Разработка таких препаратов сопряжена с рядом трудностей. Во-первых, у фуллерена в чистом виде практически отсутствует биодоступность. В литературе описаны способы получения устойчивых водных нанодисперсий фуллерена, однако используемые для этого процедуры предполагают использование токсичных растворителей, обладают низкими выходами и практически не поддаются масштабированию. Во-вторых, показатели качества, которым должны соответствовать нанодисперсии, в нормативной литературе описаны

недостаточно полно, поэтому вопрос стандартизации таких препаратов остаётся открытым. В-третьих, хотя сами фуллерены в многочисленных испытаниях показывали отсутствие токсичности для млекопитающих, водные дисперсии фуллеренов могут обладать вредоносными примесями растворителей, использованных на разных этапах дисперсии фуллерена. Таким образом, для каждого вновь воспроизведённого способа получения водного раствора фуллерена в литературе рекомендуется проводить мониторинг токсичности продукта.

Диссертационная работа Турецкого Е. А. направлена на решение данных проблем и, таким образом, является актуальной для современной фармации.

Связь работы с проблемным планом фармацевтических наук

Диссертационная работа выполнена в рамках плана и тематики научно-исследовательской работы на кафедре фармацевтической и токсикологической химии им. А. П. Арзамасцева ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), по теме: «Совершенствование образовательных технологий додипломного и последипломного медицинского и фармацевтического образования» (номер государственной регистрации 01.2.011.68237).

Научная новизна исследования и полученных результатов

В диссертационной работе научно обоснованы и представлены показатели качества водного раствора фуллерена и методики для их определения. Разработан новый способ получения водного раствора фуллерена, позволяющий получать высококонцентрированные (до 1 мг/мл) растворы. В работе продемонстрировано влияние различных стабилизаторов на агрегационную и седиментационную устойчивость растворов фуллерена. В диссертации описаны новые данные о токсичности водного раствора фуллерена *in vivo* и *in vitro*.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

В диссертационной работе описаны требования к водному раствору фуллерена, обеспечивающие его безопасность для применения в биологии и медицине. Предложен способ стандартизации раствора фуллерена по размеру частиц с использованием метода динамического светорассеяния. Использованные в работе способы исследования размера и строения частиц могут быть использованы при исследовании других препаратов, содержащих наночастицы.

Апробация результатов исследования.

Материалы диссертационной работы были доложены на: 7-ой международной научно-методической конференции «Фармобразование-2018» (Воронеж, 2018 гг.), школы-конференции молодых учёных с международным участием: «Ильинские чтения» (Москва, 2018 гг.), международном форуме «Биотехнология: состояние и перспективы развития» (Москва, 2018 гг.), международном конгрессе европейской академии аллергологов и клинических иммунологов EAACI (Мюнхен, 2018 гг.), 14-ой международной конференции “Advanced Carbon Nanostructures” (Санкт-Петербург, 2019 гг.).

Личный вклад автора

Автору работы принадлежит ведущая роль в выборе объекта и планировании исследования, получении, обобщении, статистической обработки и анализе данных, представлении результатов исследования в публикациях и докладах.

Рекомендации по практическому использованию результатов исследования

Разработанный в ходе исследования стандартный образец водного раствора фуллерена может быть использован в контроле качества

лекарственных средств. Водный раствор фуллерена, полученный описанным в диссертации способом, подходит для проведения биологических и медицинских исследований, может быть включён в состав терапевтических средств. Описанные в работе способы оценки размера и строения частиц в растворах могут быть использованы в контроле качества нанодисперсных систем.

Публикации по теме

По материалам диссертационной работы опубликовано 7 печатных работ, из них 1 патент, 1 статья в издании из перечня ВАК РФ, 1 - в издании, включённом в базу данных Scopus и Web of Science.

Содержание диссертации

Диссертационная работа Турецкого Е. А. изложена на 100 страницах машинописного текста, включает в себя 3 таблицы и 35 рисунков. Список использованной литературы включает в себя 112 источников, из них 112 на иностранных языках. Диссертация состоит из введения, 4 глав, заключения и списка литературы.

Во введении обоснована актуальность темы диссертационной работы, рассмотрено современное состояние проблемы. Представленные во введении материалы позволяют сделать вывод о важности темы диссертационной работы для современной фармацевтической химии.

Первая глава работы представляет собой подробный обзор литературы на тему исследования. В ней описаны биологические свойства фуллерена и его производных, а также приведены результаты исследований их токсичности. Описаны методы, применимые для получения водных растворов, включая химическую модификацию и разные способы перерастворения из органических растворителей, рассмотрены их преимущества и недостатки с позиции разработки лекарственных средств. Особое внимание уделено физико-химическим методам исследования

водных дисперсий фуллерена, включая определение качественного и количественного содержания фуллерена в водных растворах, а также анализа размера и структуры частиц. Изложенный в главе материал подчёркивает важность выбранного объекта исследования для современной фармации. Содержание главы также подчёркивает, что использованные при выполнении работы методы соответствуют современному мировому уровню и их применение является научно-обоснованным.

Вторая глава диссертации описывает использованные в работе материалы и методы. Глава содержит подробные описания способов получения водного раствора фуллерена, использованного в исследовании, а также методики анализа состава водного раствора фуллерена и способы анализа размера и структуры частиц. Для биологических испытаний указаны линии задействованных клеток и мышей, приведены условия содержания. Описания методов являются полными и позволяют воспроизвести приведённые в исследовании опыты.

Третья глава включает в себя результаты исследований. В ней подробно описаны технологические характеристики разработанного в ходе работы процесса, использованного для получения водного раствора фуллерена. Представлены результаты исследования физико-химических свойств раствора. Подробно описаны характеристики частиц раствора, включая результаты динамического светорассеяния, малоуглового рассеяния нейтронов, сканирующей электронной микроскопии. В главе присутствуют сведения о токсичности для различных тканей млекопитающих. Результаты изучения токсичности для мышей при хроническом введении представлены в виде микрофотографий гистологических срезов и показателей общего анализа крови.

В четвёртой главе представлены показатели качества, использованные для стандартизации водного раствора фуллерена, а также установлены допустимые пределы значений для них.

Выводы диссертации отражают содержание работы и соответствуют поставленным задачам.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

В целом, диссертационная работа Турецкого Е. А. заслуживает положительной оценки, однако к работе имеется ряд замечаний:

1. Обзорная часть не отражает современное нормативно-правовое регулирование, существующее в области контроля качества наночастиц для медицинского применения на территории Российской Федерации.
2. При подборе условий хроматографирования исследовано всего две стационарные фазы. Является ли такое количество достаточным?
3. Не указан предел обнаружения для 1-метилпирролидона методом элементного анализа.
4. Имеются незначительные стилистические и грамматические ошибки.

Данные замечания не влияют на общую положительную оценку.

Заключение

Таким образом, диссертация Турецкого Евгения Александровича на соискание учёной степени кандидата фармацевтических наук на тему «Создание стандартного образца водного раствора фуллерена» является научно-квалификационной работой, в которой на основании проведённых исследований содержится решение актуальной научной задачи по созданию стандартного образца и разработке процедуры стандартизации для водного раствора фуллерена, имеющей существенное значение для отечественной фармации, что соответствует требованиям пункта 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), утвержденным приказом ректора Сеченовского университета от 31.01.2020 г. №0094/Р, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а её автор Турецкий Евгений Александрович заслуживает присуждения искомой учёной степени по специальности 14.04.02 – Фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Отзыв на диссертационную работу Турецкого Е. А. заслушан и утверждён на заседании Отдела химии и технологии синтетических лекарственных средств и аналитического контроля АО «Всесоюзный научный центр по безопасности биологически-активных веществ», протокол № 6 от 14 сентября 2021 года.

Руководитель отдела химии и технологии синтетических лекарственных средств и аналитического контроля, доктор химических наук (05.17.05 – технология продуктов тонкого химического синтеза, 02.00.08 – химия элементоорганических соединений), профессор,

Скачил София Яковлевна Скачилова

«14» сентября 2021 г.

Акционерное общество «Всесоюзный центр по безопасности биологически-активных веществ».

145420, Московская область, г. Старая Купавна, ул. Кирова, д. 23, тел. +7(495)702-96-37, e-mail vncbav@bk.ru

Подпись Скачиловой Софии Яковлевны заверяю
помощник руководителя - начальник отдела кадров Л.А. Коралина

ОТДЕЛ КАДРОВ