

УТВЕРЖДАЮ

Первый проректор – проректор по научной работе
ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»



Проректор медицинских наук, профессор,
член-корреспондент РАН

А.А. Костин

06 июня 2022 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов» на диссертационную работу Мирошкиной Анастасии Максимовны на тему «Получение наноструктурированных частиц для управляемой доставки и высвобождения действующего вещества для фотодинамической терапии», представленную на соискание степени кандидата наук по специальности 14.04.01 – Технология получения лекарств в диссертационный совет ДСУ 208.002.01 при ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Актуальность темы исследования

Несмотря на широкое использование химиотерапии при лечении онкологических заболеваний, вопрос о повышении эффективности действия как новых, так и уже используемых химиотерапевтических агентов остается актуальным. Создание систем доставки действующих веществ с использованием микро- и нано- носителей является перспективным направлением повышения эффективности ввиду возможности локализации действия введенного препарата и предотвращения системных побочных эффектов при попадании химиотерапевтических агентов в системный кровоток. Включение в состав полимерных микрочастиц дополнительных компонентов в виде магнитных наночастиц и перфторуглеродов дает возможность к рассмотрению применения микро- и нано-носителей в качестве систем с управляемой доставкой действующего вещества и контролируемым высвобождением через локальный нагрев высокочастотным магнитным полем и разрушения полимерной структуры частиц с помощью ультразвукового излучения.

Связь работы с проблемным планом фармацевтической науки

Данное диссертационное исследование выполнено в соответствии с тематикой и планом научных исследований ФГАОУ ВО Первый МГМУ им И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), комплексная тема: «Развитие научных и научно-

методических основ, базовых и инновационных подходов при разработке, внедрении и применении ЛС». Номер государственной регистрации 01.2.012.61653.

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

Научные положения и выводы обоснованы достаточным объемом изученных зарубежных и отечественных литературных источников, подтверждены логикой обработки первичных экспериментальных данных, повторностью проведенных исследований, их воспроизводимостью, использованием статистических и технологических методов.

Результаты выполненного диссертационного исследования отражены в 8 научных работах, в том числе 2 статьи опубликовано в журналах, включенных в перечень ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, 1 статья в журнале, индексируемом в международной базе данных Scopus.

Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на отечественных и международных научных конференциях: XVIII Научная конференция молодых ученых и специалистов ФГБОУ ВО СОГМА Минздрава России с международным участием «Молодые ученые – медицине» (24.05.2019, г. Владикавказ), V Петербургский Международный онкологический форум «Белые ночи» (20-23.06.2019, г. Санкт-Петербург), VII Международный Молодежный медицинский конгресс «Санкт-Петербургские научные чтения-2019» (04-06.12.2019, г. Санкт-Петербург), XV Международная Пироговская научная медицинская конференция студентов и молодых ученых (19.03.2020, г. Москва), Международный форум «Биотехнология: состояния и перспективы развития» (28-30.10.2020, г. Москва).

Новизна исследования и полученных результатов

В результате проведенных исследований была получена система доставки фотосенсибилизатора Радахлорина на основе полимерных микрочастиц с включением дополнительных компонентов – перфтордекалина и магнитной нано-суспензии – и доказана возможность ее использования в качестве терапевтического агента для фотодинамической терапии. В результате исследования были разработаны три методики получения микрочастиц на основе биоразлагаемого сополимера молочной и гликолевой кислот: через множественные эмульсии вода/в масле/в воде (В/М/В) и вода/в масле/в масле (В/М/М), и через множественную дисперсию твердое/в масле/в воде (ТВ/М/В), и обосновано использование методики ТВ/М/В как основной при получении частиц. Доказано проявление микрочастицами фотодинамических и цитотоксических свойств,

анализ профиля высвобождения фотосенсибилизатора из матрицы микрочастиц доказал возможность использования таких микрочастиц в качестве депо с пролонгированным высвобождением.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

В результате диссертационного исследования автором были разработаны три методики получения полимерных микрочастиц с инкапсулированным фотосенсибилизатором и дополнительными компонентами в виде магнитной наносuspension и перфтордекалина, а также обосновано применение метода ТВ/М/В в качестве основного при получении, ввиду упрощенной технологии и меньшего количества органических растворителей. С помощью всех трех разработанных методик получения были наработаны серии микрочастиц для оценки их морфологических, физико-химических, фотодинамических и цитотоксических свойств. Доказана возможность использования таких частиц в качестве терапевтических агентов для фотодинамической терапии, автором теоретически предложена и обоснована наиболее вероятная лекарственная форма. Представленные результаты исследования легли в основу спецификации полученных микрочастиц (Приложение Б), дополняют научную литературу по этой теме и могут быть основой для дальнейших исследований и разработки лекарственной формы.

Результаты диссертационного исследования внедрены в учебный процесс кафедры фармацевтической технологии Института Фармации им А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО Первого Московского государственного медицинского университета им И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), акт внедрения прилагается (Приложение А).

Рекомендации по практическому использованию результатов и выводов диссертационной работы

Приведенные в диссертационной работе выводы позволяют рассмотреть полученные в ходе экспериментов микрочастицы в качестве депо с пролонгированным высвобождением фотосенсибилизатора. Перспективой дальнейшей разработки темы является выбор лекарственной формы и создание лекарственного препарата на основе полученных микрочастиц. Автором диссертационной работы в качестве перспективы разработки для дальнейшего исследования теоретически предложены варианты в виде инъекционного лекарственного препарата для парентерального введения в полости и аппликационного лекарственного препарата, наносимого на слизистые и в раны. Результаты исследования по включению магнитных наночастиц и перфтордекалина в

качестве дополнительных компонентов микрочастиц позволяют в перспективе рассматривать получение лекарственного препарата на их основе с управляемым высвобождением фотосенсибилизатора для усиления фотодинамического эффекта.

Личный вклад автора

Автору принадлежит ведущая роль в выполненном исследовании. Вклад автора является определяющим на всех этапах исследования: от постановки задач и их реализации в экспериментальной части, сбора и анализа полученных результатов, их статистической обработки, до написания диссертационной работы, подготовки статей и выступления с докладами на научно-практических конференциях.

Соответствие диссертации паспорту специальности

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 14.04.01 – Технология получения лекарств. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно пунктам 1, 3 и 4 паспорта специальности Технология получения лекарств.

Краткая структура и оценка содержания диссертации

Диссертационная работа Мирошкиной А.М. изложена на 133 страницах печатного текста. Полученные экспериментальные данные проиллюстрированы 28 рисунками и 11 таблицами. Работа состоит из оглавления, введения, обзора литературы, главы «Материалы и методы», трех глав, посвященных экспериментальным исследованиям и их обсуждению, общих выводов, списков сокращений и условных обозначений и литературы, двух приложений. Список цитируемой литературы содержит 171 источник, из них 155 на иностранном языке.

Во **введении** автором обоснована актуальность выбранной темы, определены цель и задачи диссертационной работы, раскрыта степень разработанности темы, отмечена ее научная новизна, теоретическая и практическая значимость, полученные результаты отражены в положениях, выносимых на защиту. Приведена информация о достоверности научных положений и выводов, апробации результатов исследования, соответствия диссертации паспорту научной специальности, объеме и структуре работы, количестве публикаций.

Первая глава представляет собой обзор научной литературы по исследуемой теме. В работе охарактеризован и проанализирован метод фотодинамической терапии, приведена классификация используемых фотосенсибилизаторов по поколениям и описаны механизмы их действия, приведен общий анализ существующих систем доставки на основе микро- и

нано-носителей. Грамотно представлены существующие методы получения микрочастиц, проанализирован список возможных основных компонентов. В выводах обоснована актуальность исследуемой темы и отражены основные критерии задач исследования.

В главе 2. «**Материалы и методы исследования**» представлены все три разработанные методики получения полимерных микрочастиц, а также описаны материалы и методы анализа.

В главе 3. «**Характеристика морфологии и размеров микрочастиц**» представлена сравнительная характеристика микрочастиц, полученных с помощью различных методик: множественных эмульсий В/М/В и В/М/М, и множественной дисперсии ТВ/М/В. В качестве результатов приведены микрофотографии частиц (сканирующая электронная микроскопия и конфокальная микроскопия); данные содержания в микрочастицах фотосенсибилизатора и процент его включения в полимерную матрицу расписан в двух таблицах. В выводах к главе указана зависимость между морфологией, структурой полученных микрочастиц, процента содержания в них фотосенсибилизатора с используемой методикой получения. Исходя из описанных результатов автором предложен дальнейший анализ только микрочастиц, полученных с помощью методик множественной эмульсии В/М/М и множественной дисперсии ТВ/М/В, с наибольшим процентом содержания в них инкапсулированного вещества.

Глава 4. «**Оценка фотодинамических свойств полученных микрочастиц**» посвящена определению способности микрочастиц к проявлению фотодинамических свойств. Оценка была произведена спектрофотометрически при облучении суспензии микрочастиц красным светоизлучающим диодом с излучением в области длинноволновой полосы (660 нм) в присутствии дифенилбензофурана в качестве индикатора. В результате исследования было выявлено увеличение генерирования частицами синглетного кислорода в зависимости от включения в состав микрочастиц магнитных наночастиц и перфтордекалина. Оценка профиля высвобождения фотосенсибилизатора из полимерной матрицы микрочастиц различного состава определила возможность использования таких микрочастиц в качестве систем доставки с пролонгированным высвобождением.

Глава 5. «**Оценка цитотоксических свойств**» представлена результатами испытания микрочастиц на цитотоксичность. Проведенный МТТ-тест показал выраженный цитотоксический эффект по отношению к опухолевым клеткам у микрочастиц, полученных с помощью методик множественной эмульсии В/М/М и множественной дисперсии ТВ/М/В. С помощью метода проточной цитометрии было доказано внутриклеточное расположение микрочастиц у всех трех исследуемых клеточных линий. Значительное угнетение клеточного метаболизма у микрочастиц, содержащих помимо фотосенсибилизатора

магнитные наночастиц и перфтордекалин, положительно определяет перспективу направления модернизации микрочастиц с помощью добавления в полимерную матрицу дополнительных компонентов.

Общие выводы сформулированы четко, в соответствии с поставленными задачами.

В приложениях представлены спецификация на «Микрочастицы, полученные через метод множественной дисперсии ТВ/М/В» (Приложение Б) и акт внедрения (Приложение А).

Достоинства и недостатки по содержанию и оформлению работы

Представленный в диссертационной работе материал изложен последовательно и аргументировано.

Оппонируемая работа в целом заслуживает положительной оценки, однако имеется несколько вопросов и комментариев:

1. В предпоследнем предложении на с. 107 указаны предполагаемые лекарственные формы и соответственно пути введения... «инъекционный ЛП для парентерального введения в полости в виде готового лиофилизата для приготовления раствора для инъекций для разработанных микрочастиц», однако вследствие несогласованности, требуется уточнить данную формулировку в соответствии с требованиями Государственной фармакопеи;
2. Общие выводы по диссертационной работе сформулированы не вполне удачно, и больше соответствуют формату «заключения»;
3. Описание разработанных методик получения микрочастиц следовало бы дополнить схемами наподобие технологических, что позволило бы наглядно продемонстрировать их последовательность, отличительные особенности и преимущества выбранной.

Указанные замечания не носят принципиального характера и не снижают ценности проведенного исследования, достоверности и несомненных достоинств данной диссертационной работы.

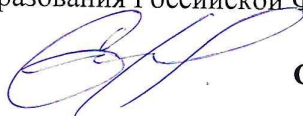
Заключение

Таким образом, диссертационная работа Мирошкиной А.М. на тему «Получение наноструктурированных частиц для управляемой доставки и высвобождения действующего вещества для фотодинамической терапии» на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.01 – Технология получения лекарств является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной задачи в области фармацевтической технологии, состоящей в получении наноструктурированных полимерных микрочастиц с возможностью управляемой доставки, накопления и пролонгированного высвобождения фотосенсибилизатора и их дальнейшего анализа в качестве терапевтического агента для фотодинамической терапии опухолей, и имеющей существенное значение для фармацевтической отрасли.

По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов, диссертационная работа Мирошкиной А.М. 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 от 31.01.2020 г. № 0094/Р, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Мирошкина Анастасия Максимовна, заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности 14.04.01 – Технология получения лекарств.

Отзыв на диссертационную работу Мирошкиной А.М. заслушан и утвержден на заседании кафедры общей фармацевтической и биомедицинской технологии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, протокол № 10 от «03» июня 2022 г.

Отзыв подготовила:
доктор фармацевтических наук
(14.04.01 – Технология получения лекарств), доцент
заведующая кафедрой общей фармацевтической
и биомедицинской технологии Федерального
государственного автономного образовательного
учреждения высшего образования «Российский
университет дружбы народов» (ФГАОУ ВО «РУДН»)
Министерства науки и высшего образования Российской Федерации



Суслина Светлана Николаевна

Подпись Суслиной С.Н. заверяю:
Ученый секретарь Ученого совета медицинского института
ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»
Министерства науки и высшего образования
Российской Федерации
доцент, кандидат фармацевтических наук



Т.В. Максимова

Адрес: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, м.6, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, web-сайт: <https://www.rudn.ru/> тел: +7 (499) 936-87-87, e-mail: information@rudn.ru

«03» июня 2022 г.