

«УТВЕРЖДАЮ»

Генеральный директор АО «ВНЦ БАВ»

кандидат медицинских наук



 О. В. Проскурина

«24» марта 2020

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

О научно-практической значимости диссертационной работы **Турецкого Евгения Александровича «Создание стандартного образца водного раствора фуллерена»**, представленной в диссертационный совет Д 208.040.09 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

Фуллерен C_{60} и его свойства являются предметом активного изучения в течение последних 30 лет, начиная с момента его открытия. За это время в разных биологических исследованиях фуллерена и его производных выявлены противовирусные, противовоспалительные и антиаллергические эффекты. Однако, в настоящее время не создано лекарственных препаратов на его основе. Разработка таких препаратов сопряжена с рядом трудностей. Фуллерен в чистом виде практически не обладает биодоступностью. В литературе описаны способы получения устойчивых водных нанодисперсий фуллерена, однако используемые для этих целей различные методы предполагают применение токсичных растворителей, обладают низкими выходами и практически не поддаются масштабированию. Показатели качества, которым должны соответствовать нанодисперсии фуллерена, в

нормативной литературе описаны недостаточно полно, поэтому вопрос стандартизации таких нанодисперсий остаётся открытым. Известно, что фуллерены в многочисленных испытаниях показывали отсутствие токсичности для млекопитающих, водные нанодисперсии фуллеренов могут содержать примеси токсичных растворителей, использованных на разных этапах получения нанодисперсии фуллерена. Кроме того, для каждого вновь разработанного способа получения нанодисперсии фуллерена рекомендуется проводить мониторинг его токсичности.

Диссертационная работа Турецкого Е. А., посвященная созданию стандартного образца водного раствора фуллерена и решению вышеописанных проблем, является актуальной для современной фармацевтической науки.

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 впервые 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 и *in vitro in vivo*.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

В диссертационной работе исследованы и представлены 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. Используемые 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 диссертационной работы принадлежит ведущая роль в выборе объекта и планировании исследования, получении, обобщении, статистической обработке 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, рекомендуется для проведения биологических и медицинских исследований, может быть включён в состав терапевтических средств. Разработанные в диссертационной работе методы 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 94 страницах машинописного текста, включает в себя 3 таблицы и 30 рисунков. Список использованной литературы включает в себя 109 источников, из них 109 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 науки.

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 фармацевтической науки. Используемые при выполнении работы методы соответствуют современному мировому уровню и их применение научно обосновано.

Во второй главе диссертации представлены данные об использованных в работе материалах и методах. Глава содержит подробные описания способов получения водного раствора фуллерена для выполнения исследований, а также методики анализа состава водного раствора фуллерена, размера и структуры частиц. Для биологических испытаний приведены данные по выбранным линиям клеток (*in vitro*) и животных (*in vivo*, мыши). Описания методов исследования являются достаточно полными и позволяют воспроизвести приведённые в эксперименте данные.

В третьей главе представлены результаты исследований. Подробно описаны технологические характеристики разработанного в ходе исследования 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 разработаны и установлены допустимые пределы значений.

Выводы диссертации достаточно полно 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. Применялись ли другие методы?
4. Имеются отдельные неудачные выражения и опечатки.

Данные замечания не влияют на общую положительную оценку диссертационной работы.

Заключение

Диссертационная работа 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 методологии стандартизации водного раствора фуллерена, имеющей существенное значение для фармацевтической

и биофармацевтической наук, что соответствует требованиям п. 9 Положения о присуждении учёных степеней утверждённого Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842 (в редакции Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 г. №335 от 01.10.2018 г. №1168), 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 на заседании Отдела химии и технологии синтетических лекарственных средств и аналитического контроля АО «Всесоюзный научный центр по безопасности биологически активных веществ», протокол №3 от 23 марта 2020 года и утверждён *24 марта 2020 г.*

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

«23» марта 2020 г.

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

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

Подпись Скачиловой Софии Яковлевны заверяю



Заведующая
отделом кадров *Пушкина И.В.*

24.03.2020г.