

**ОТЗЫВ официального оппонента**  
**на диссертацию на соискание ученой степени кандидата химических наук**  
**Поповой Екатерины Васильевны**  
**на тему: «Гибридные частицы на основе фосфата кальция и хитозана, как**  
**перспективные носители офтальмологических препаратов» по**  
**специальности 1.5.6. Биотехнология**

Представленная диссертация посвящена актуальной теме разработки и доставки эффективных офтальмологических лекарственных препаратов. Необходимость таких разработок обусловлена недостатками, связанными с недостаточным и плохо контролируемым проникновением лекарств, в основном, капель, внутрь глаза, что значительно уменьшает эффективность лечения. Кроме того, ряд заболеваний связан с повышенным внутриглазным давлением (ВГД), и практически всем возникающим при заболевании воспалительным процессам дополнительно сопутствует оксидативный стресс. Как известно, ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) и её представитель ангиотензин-превращающий фермент (АПФ) участвуют в развитии заболеваний с участием ВГД. Поэтому логично, что в данной работе рассматривается роль и возможности использования ингибиторов АПФ, в частности, эналаприлата, в качестве лекарственного препарата при такого рода офтальмологических заболеваниях. Для борьбы с оксидативным стрессом, в частности, с супероксид анион-радикалом, который способен взаимодействовать с оксидом азота, давая реактивный пероксинитрит и одновременно снижая концентрацию оксида азота, что увеличивает внутриглазную гипертензию, автор предлагает использовать природный антиоксидант супероксиддисмутазу 1 (SOD1). В качестве носителей предлагаются разные варианты кальций-фосфатных наночастиц, покрытых хитозаном, который ранее уже успешно применялся в случае доставки лизиноприла.

Научная новизна диссертации заключается в создании и подробной характеристике различных гибридных наночастиц, создающих синергическое воздействие, что приводит к увеличению терапевтического эффекта, и в детальной проработке методик получения новых препаратов, в том числе, *in vivo*, для подготовки их к внедрению.

Диссертация включает: введение с подробным обоснованием актуальности, степени разработанности темы исследования, целей и задач, научной новизны, теоретической и практической значимости, достоверности результатов, и личного вклада автора; обзор литературы (список цитируемой литературы содержит 247 ссылок), подробное описание материалов и методов, раздел «результаты и обсуждение», а также короткое заключение с подведением итогов работы и выводы. Работа изложена на 168 страницах и включает 40 таблиц и 38 рисунков. По результатам работы напечатано 5 статей в рецензируемых журналах и 5 тезисов докладов на российских и международных конференциях. Оформление работы соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям.

В диссертации проведен детальный анализ литературы на тему способов получения кальций-фосфатных наночастиц, их достоинств в качестве носителей лекарственных препаратов, а также возможной цитотоксичности при применении. Также подробно рассмотрены преимущества и недостатки хитозана при применении в офтальмологии. Значительная часть литературного обзора посвящена механизмам влияния компонентов системы РААС и ингибиторов АПФ на развитие и лечение глазных заболеваний, а также тем достижениям, которые были получены ранее в этом направлении. Проведено рассмотрение антиоксидантной роли SOD1 в купировании ВГД и проведен анализ носителей, применяемых для доставки этого фермента.

Раздел «Материалы и методы» описан подробно и охватывают все этапы проведенной работы.

Несомненной положительной чертой данной работы является тщательно проведенный подбор характеристик наночастиц: размеров, рН, концентрации

стабилизирующего агента (цитрата натрия), параметров ультразвукового воздействия, температуры ультразвукового воздействия, наличия/отсутствия охлаждения, концентрации/соотношение ТПФ/хитозан, фазового состава и морфологии частиц, эффективности покрытия хитозаном и гликоль-хитозаном. Очень важно, что полученные частицы оказались стабильными при хранении даже в присутствии физиологического раствора. Автору удалось решить те проблемы, которые возникли при введении в подобранные гибридные наночастицы самих лекарственных средств, т.е. эналаприлата и SOD1: удалось сохранить нужные параметры самих частиц и активности фермента, более того, добиться даже повышения эффективности действия лекарств в некоторых случаях. Кинетика высвобождения эналаприлата показала возможность его полного выхода из носителя, а покрытие хитозаном позволило пролонгировать действие лекарства, даже в присутствии SOD1. Отдельно было проведено сравнение совместного действия препаратов в составе гибридных частиц с отдельным воздействием их компонентов, а также показана положительная роль хитозана в составе гибридных частиц. Таким образом, автором была проведена большая и тщательная работа по получению новых более эффективных офтальмологических препаратов.

По работе можно сделать несколько замечаний, в основном, уточняющего характера.

(1) В работе для получения гибридных частиц использован метод ионотропного гелеобразования с помощью триполифосфата натрия. Однако нет данных о взаимодействии хитозана и частиц фосфата кальция в отсутствие триполифосфата натрия.

(2) Большая глава диссертации посвящена получению и исследованию хитозановых частиц. При подборе условий покрытия кальций-фосфатных частиц хитозаном уже было показано, в каких условиях хитозановые частицы образуются, в чем была необходимость еще раз подбирать условия их получения?

(3) Полученные частицы с включёнными субстанциями не отделялись после синтеза от несвязавшихся компонентов (хитозана, субстанций). Возможно, в случае их разделения эффект в экспериментах *in vivo* был бы выше.

(4) При определении СОД1 в слезе после инстилляции в составе частиц или в форме раствора не показано статистическое различие между СОД1 в растворе и в гибридных частицах.

Вместе с тем, указанные замечания не умаляют значимости данного диссертационного исследования. Диссертация отвечает требованиям, установленным Московским государственным университетом имени М.В. Ломоносова к работам подобного рода. Содержание диссертации соответствует специальности 1.5.6. – Биотехнология (по химическим наукам), а также критериям, определенным пп. 2.1-2.5 Положения о присуждении ученых степеней в Московском государственном университете имени М.В. Ломоносова, а также оформлена согласно требованиям Положения о совете по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова.

Таким образом, соискатель Попова Екатерина Васильевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.5.6. – Биотехнология.

Официальный оппонент:

доктор химических наук, ведущий научный сотрудник кафедры радиохимии Химического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова»

Орлова Марина Алексеевна

5 мая 2023 г.

Контактные данные:

тел.: 8-495-939-3214, e-mail:

Специальность, по которой официальным оппонентом защищена диссертация: 15.00.02 - Фармацевтическая химия, фармакогнозия (химические науки)

Адрес места работы: 119234, Москва, ул. Колмогорова, 1, с. 10, кафедра радиохимии Химического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова»

*Подпись д.х.н., в.н.с. Орловой Марины Алексеевны  
удостоверяю:*