

## **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**

Консервативная терапия офтальмологических заболеваний чаще всего осуществляется с помощью местных инстилляций растворов препаратов в конъюнктивальный мешок. Этот метод нашел широкое распространение в офтальмологии для лечения как острых, так и хронических процессов. Капельное введение терапевтического агента имеет ряд неоспоримых преимуществ: препараты легко дозировать, локальность воздействия позволяет избежать системных побочных эффектов, а простой режим инстилляций улучшает приверженность пациентов к лечению. Вместе с тем местное применение лекарственных веществ в офтальмологии имеет ряд проблем, связанных с обновлением слезной жидкости, носослезным дренажом, снижением биодоступности препаратов из-за ограниченного времени пребывания на роговичном эпителии. Считается, что через роговичный барьер проникает около 5-10% вводимого лекарственного средства. Перспективным способом увеличения биодоступности и усиления терапевтического эффекта может быть разработка систем для достижения большей продолжительности нахождения лекарства на поверхности глаза и улучшения проникновения лекарственного средства через роговицу. Для этого применимы микро- и наноразмерные носители на основе неорганических и гибридных органико-неорганических частиц. В диссертационном исследовании Поповой Е.В. представлена разработка носителей офтальмологических препаратов на основе наночастиц фосфата кальция и двух видов хитозана, что обуславливает **актуальность** исследования.

Диссертация имеет традиционную структуру, включает введение, обзор литературы, материалы и методы, результаты и обсуждение, выводы и список

литературы (247 ссылок). Работа изложена на 168 страницах и включает 40 таблиц и 38 рисунков.

Подготовленная диссертация и публикации Поповой Е.В. отражают успешное достижение поставленной цели исследования. Положения, выносимые на защиту, следуют из полученных экспериментальных результатов и хорошо обоснованы. **Достоверность и обоснованность** научных выводов обеспечивается использованием комплекса методов исследования, адекватного объектам исследования, целям и задачам диссертации. Диссертация Поповой Е.В. содержит совокупность **новых** результатов и положений по получению частиц фосфата кальция с необходимыми физико-химическими параметрами, впервые получены частицы на основе фосфата кальция и хитозанов, инкапсулирующие ингибитор ангиотензин-превращающего фермента эналаприлат и фермент супероксиддисмутазу 1, и продемонстрировано их успешное применение для снижения внутриглазного давления *in vivo*. Работы, опубликованные при подготовке диссертации, соответствуют тематике диссертационного исследования и биотехнологической научной области, представляя разработку и характеристику гибридных частиц на основе фосфата кальция и хитозана.

Можно отметить методическое разнообразие проведенных исследований, включавших подбор условий получения частиц фосфата кальция, а также гибридных частиц фосфата кальция с хитозанами, включение в носители лекарственных препаратов различной природы разными способами, обширное изучение характеристик полученных частиц *in vitro*, включая кинетику высвобождения препаратов с аппроксимацией с математическими моделями. Помимо этого была проведена большая работа по изучению эффекта от использования кальций-фосфатных, гибридных и хитозановых частиц в качестве носителей гипотензивных лекарственных субстанций в экспериментах *in vivo* (изучение длительности удержания препаратов в слезной жидкости у кроликов и снижения внутриглазного давления при однократной инстилляцией).

Разнообразие освоенных методов и корректность изложения результатов подтверждает квалификацию Поповой Е.В. в области биотехнологии.

По работе можно сделать несколько замечаний:

1. Чем мотивирован выбор рН сред для синтеза в п.3.1.3? Почему не проводили синтез при рН 8.8, при котором были получены частицы наименьших размеров (табл.8)? Из экспериментальных данных в п.3.1.3 делается вывод, что при осаждении частиц в охлажденных растворах их размер увеличивается с увеличением рН. При этом отмечается, что эта тенденция противоположна той, что наблюдалась при осаждении при комнатной температуре. С чем связано такое кардинальное изменение тенденции?
2. В результате работы по оптимизации параметров синтеза выделены 2 методики, позволяющие получать менее чем 100 нм частицы фосфата кальция как при температуре 60-70°C, так и при 20-23°C. Однако структура получаемых частиц и их пористость изучена только для образца, синтезированного одним методом (без охлаждения). Не вполне понятно, с чем связано отсутствие исследования структуры и пористости другого образца частиц, тем более что с точки зрения их формы и морфологии они представляются даже более интересным объектом для доставки терапевтических веществ.
3. В работе сделан вывод о том, что покрытие оболочкой на основе хитозана приводит к уширению пиков на дифрактограмме кальций фосфатный частиц (п.3.4.1), однако метод анализа уширения пиков и значения уширений нигде не описаны. Значит ли это, что нанесение полимерной оболочки может приводить к аморфизации образца? Связано ли это с растворением и рекристаллизацией?
4. На основании данных по загрузке частиц эналаприлатом наиболее эффективным признан метод соосаждения. Однако в работе нет данных о том, как влияет включение препарата в частицы на их структуру и морфологию частиц.
5. Основное замечание по части испытаний на животных состоит в том, что суспензии частиц не очищали от несвязавшихся терапевтических компонентов

после загрузки. Т.о. инстилляцию проводили смесью препарата загруженного в частицы и находящегося в свободной форме. В этом случае непонятно как выделить эффект от использования частиц, и кроме того непонятно каким образом определялись эквивалентные концентрации вещества для образцов в составе частиц и для свободного препарата.

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:

кандидат физико-математических наук,  
старший научный сотрудник  
лаборатории биоорганических структур  
Федерального научно-исследовательского  
центра «Кристаллография и фотоника»  
Российской академии наук  
Трушина Дарья Борисовна

18 мая 2023 г.

Контактные данные:

тел.: +7(499)135-40-20, e-mail: trushina\_d\_b@staff.sechenov.ru

Специальность, по которой официальным оппонентом  
защищена диссертация: 01.04.07 Физика конденсированного состояния

Адрес места работы:

119333, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 59,

Федеральный научно-исследовательский центр

«Кристаллография и фотоника»

Российской академии наук,

Лаборатория биоорганических структур

тел.: +7 (499) 135-63-11, e-mail: office@crys.ras.ru

Подпись к.ф.-м.н., с.н.с. Федерального научно-исследовательского центра «Кристаллография  
и фотоника» Российской академии наук Трушиной Дарьи Борисовны удостоверяю: