

## ОТЗЫВ

на диссертацию Королева Дмитрия Владимировича на тему: «Разработка препаратов для терапии и направленной доставки кардиопротективных субстанций на основе кремнеземных и магнитных наночастиц», представленную на соискание ученой степени доктора химических наук по специальностям 02.00.21 -

Химия твердого тела, 02.00.16 - Медицинская химия.

В общем виде лекарство можно представить как сложную физико-химическую систему, включающую сочетание действующих веществ с другими факторами, такими как лекарственная форма и технология производства. В идеальном случае готовая лекарственная форма должна обеспечивать максимальный терапевтический эффект, минимальную дозу и отсутствие побочных эффектов. Технология лекарственных средств в некотором смысле призвана решить подобные проблемы. Эта область знания находится на стыке нескольких дисциплин, таких как физика, химия, биохимия, фармакология и др. Безусловным прорывом в этом направлении стала адресная доставка лекарственных препаратов, которая позволяет снизить дозировку лекарств и за счет контролируемого высвобождения снизить побочные эффекты многих кардиопротекторов, применение которых в клинике ограничено, либо вовсе невозможно. Так, например, считается, что экзогенный креатинфосфат не проникает через клеточную мембрану и не может в обычных условиях поступить в клетку. При этом, иммобилизованный на поверхности наночастицы он имеет совершенно другие свойства, связанные со свойствами этой частицы, способной проникать внутрь клетки. Применение многих кардиопротективных действующих веществ, таких как аденоzin и брадикинин сопровождается сильным гипотензивным эффектом, что ограничивает, а порою исключает их применение в клинической медицине. Закрепление этих действующих веществ на наночастицах позволяет избежать резкого снижения артериального давления при внутривенном введении. Эффект пассивной адресной доставки на основе наночастиц также снижает роль побочных эффектов от лекарств. Решению этих задач, в том числе, посвящена диссертация Королева Д. В.

Сочетание адресной доставки кардиопротекторов с флуоресцентной томографией позволяет сформулировать концептуально новое, актуальное направление – терапия ишемических повреждений сердца.

Королев Д. В провел законченное научное исследование в этом направлении, выбрав в качествеnanoобъектов-носителей уже хорошо изученные кремнеземные наночастицы и наночастицы из магнитита. Метод синтеза последних предложен автором, детально изучены различные свойства получаемого продукта.

Важнейшим исследованием, выполненным в диссертации является исследование биодеградации наночастиц.

Для закрепления кардиопротекторов, флуорофоров и рентгеноконтраста на наночастицах предложены спейсеры, имеющие разные концевые группы, комплементарные к иммобилизуемым действующим веществам. Предложен способ синтеза полностью биосовместимого спейсера состоящего из основного белка крови – альбумина.

В итоге была предложена идея сборки многослойных наночастиц, в которых каждый слой может содержать один из описанных спейсеров и кардиопротективных либо контрастных веществ.

Диссертация написана научным языком, автором использованы современные методы исследования морфологии, химического состава и физических свойств, получаемыхnanoобъектов.

В работе можно выделить следующие недостатки.

1. Небольшой набор исследованных кардиопротекторов и контрастов.
2. Приведены данные о биодеградации *in vivo* только для кремнеземных наночастиц, поэтому целевая глава кажется неполной.

Диссертация Королева Дмитрия Владимировича на тему: «Разработка препаратов для тераностики и направленной доставки кардиопротективных субстанций на основе кремнеземных и магнитных наночастиц» соответствует основным требованиям, установленным Приказом от 01.09.2016 № 6821/1 «О порядке присуждения ученых степеней в Санкт-Петербургском государственном университете», соискатель Королев Дмитрий Владимирович заслуживает присуждения ученой степени доктора химических наук по специальности 02.00.21 - Химия твердого тела / 02.00.16 - Медицинская химия. Пункт 11 указанного Порядка диссертантом не нарушен.

Рецензент:

Директор Центра контроля качества лекарственных средств ЦКП (НОЦ) Российского университета дружбы народов, доктор фармацевтических наук, профессор

О.О. Новиков



Контактные данные:

РУДН, адрес: 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8/2

Тел.: +7(495)787-38-03 доб. 21-20

e-mail: novikov\_oo@rudn.university

Подпись Новикова Олега Олеговича заверяю:

Ученый секретарь Ученого Совета РУДН,  
профессор

Савчин Владимир Михайлович



*Bcal*

29.01.2020 г.