

## ОТЗЫВ

председателя диссертационного совета на диссертацию Королева Дмитрия Владимировича на тему: «Разработка препаратов для тераностики 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.

Одной из важных задач химии твердого тела и медицинской химии является разработка новых методов синтеза наноструктурированных биоматериалов, в том числе лекарственных препаратов для терапии заболеваний. Современная мировая медицинская практика включает успешное применение наночастиц различной природы в качестве носителя лекарственных средств и как средство доставки лекарств.

Целью настоящего исследования являлась разработка научных основ синтеза лекарственных композиций, направленной на доставку целого класса препаратов (кардиопротективных субстанций) с использованием кремнеземных и магнитных наночастиц.

Считаю, что тема диссертационной работы Королева Д. В. «Разработка препаратов для тераностики и направленной доставки кардиопротективных субстанций на основе кремнеземных и магнитных наночастиц» **бесспорно актуальна** и соответствует специальностям 02.00.21-химия твердого тела и 02.00.16 - медицинская химия.

Диссертационная работа имеет традиционное построение: состоит из введения, трех глав, выводов и библиографического списка. Работа изложена на 384 страницах, содержит 13 таблиц, 128 рисунков.

**Во введении** обоснована актуальность темы исследования, сформулированы цель и задачи исследования. Здесь же резюмированы вопросы новизны, практической значимости, методологии исследования, положения, выносимые на защиту, и личный вклад автора.

**В первой главе** представлен аналитический обзор литературы, в котором обсуждается анализ современного состояния синтеза лекарственных

09/2-86 от 06.02.2020

композиций, обсуждаются вопросы направленной доставки целого класса препаратов (кардиопротективных субстанций) с использованием кремнеземных и магнитных наночастиц.

**Во второй главе** содержится описание экспериментальных методов использованных в диссертации.

**В главе 3** представлены результаты экспериментов, описание синтезов, разбор их механизмов и анализ полученных продуктов. Также рассматриваются результаты тестирования полученных продуктов на биологических тест-системах и обсуждаются перспективы практического применения результатов.

**Выводы** содержат основные результаты, полученные при выполнении исследования.

**Приложение 1 (справочное)** содержит список публикаций, в которых изложено содержание работы.

К наиболее важным результатам **работы**, характеризующим ее **научную новизну**, по мнению оппонента, можно отнести следующие:

1. На основе нового тренда медицины будущего - тераностики разработан новый вариант тераностики на основе совмещения в одном конъюгате флуоресцентных красителей и лекарственных кардиопротективных веществ. При этом использован эффект пассивной направленной доставки лекарственных препаратов. На этой основе был показан и терапевтический эффект при ишемии-реперфузии миокарда крыс.
2. При использовании процесса модификации наночастиц кремнезема с флуорофором – индоцианином зеленым показана возможность визуализации ишемического повреждения, вызванного инфарктом миокарда.
3. Синтезированы конъюгаты, позволяющие накапливаться необходимому веществу в зоне концентрации магнитного поля и позволяющие визуализировать зону накопления.

4. Разработана технология синтеза магнитных наночастиц, включая наночастицы из изотопа железа  $^{57}\text{Fe}$  с размером кристаллитов 10 нм и намагниченностью насыщения  $60 \text{ A m}^2/\text{кг}$ .

5. Показано, что кремнеземные наночастицы обладают хорошей химической биодegradацией, в то время как магнитные, тоже обладая этой способностью, биодegradируют гораздо медленнее.

6. Предложены методы синтеза различных типов спейсеров: Синтезированы карбоксилатный, глицидиновый, amino-, спейсеры: глициновый, аминосилановый, хитозановый, альбуминовый. На amino- спейсер были иммобилизованы действующее вещество креатинфосфат и флуоресцентные красители флуоресцеин и индоцианин зеленый, карбоксилированные коллоидные квантовые точки. На карбоксилатный спейсер были иммобилизованы действующие вещества аденозин, брадикинин (аргинин) и рентгеноконтрастное вещество йодиксанол.

7. Впервые реализована идея усиления рентгеноконтрастного действия МНЧ при помощи йодоконтрастного агента — йодиксанола. Для иммобилизации рентгеноконтрастного вещества был предложен оригинальный метод с применением водорастворимого карбодиимида. Полученный препарат превосходит по поглощению наиболее плотную — костную ткань. Данный факт может быть использован при разработке перспективных контрастирующих препаратов на основе магнитных наночастиц, конъюгированных с рентгеноконтрастными веществами.

8. Проведена иммобилизация квинакрина, способного одновременно выступать в качестве лекарственного вещества и флуоресцентного красителя, на кремнеземные и магнитные наночастицы по средствам глицидинового спейсера. Показано, что квинакрин иммобилизованный на глицидиновый спейсер привитый на НЧК или МНЧ можно использовать для терапии и визуализации одновременно, то есть фактически для тераностики одной молекулы.

9. Синтезирован конъюгат МНЧ и ИЦЗ с использованием в качестве спейсера

основного белка крови человека — альбумина. Помимо этого, альбумин, являясь транспортным белком, способен нести и молекулы лекарственных веществ. При помощи синтезированного конъюгата доказана возможность магнитоуправляемой доставки *in vivo*.

10. Опытным путем показано, что при одновременном включении в оболочку, наносимую гидротермальным методом на наночастицу флуоресцентного красителя и лекарственного вещества, возможно создание конъюгата для направленной доставки лекарственных препаратов с одновременной визуализацией этого процесса.

11. Разработан новый подход в реализации концепция тераностики на основе наночастиц заключенных в оболочку конъюгата PLA-EDA-ИЦЗ с включениями любого действующего вещества, при условии его хорошей растворимости в ДМСО.

Для диагностики ишемических повреждений и их терапии синтезированы многослойные наночастицы, в которых в качестве носителя применены НЧК, а противоишемическим средством был выбран препарат квинакрин. В качестве источника вторичного излучения использованы ИЦЗ и ККТ. Показано, что такие наночастицы хорошо видны при помощи флуоресцентного томографа, содержат лекарственный препарат и способны накапливаться в зоне ишемии миокарда, что может быть применено в дальнейшем для разработки препаратов тераностики.

**Обоснованность и достоверность результатов** гарантируются их внутренней непротиворечивостью, соответствием известным физико-химическим закономерностям роста тонких пленок, а также тем, что они были получены с применением широкого спектра современных методов исследования: сканирующая туннельная, атомносиловая и растровая электронная микроскопия, рентгенофазовый анализ, Мёссбауэровская спектроскопия, инфракрасная спектроскопия и ряд других методов.

Результаты исследования доложены на престижных международных и

всероссийских съездах и конференциях, многократно поддержаны различными грантами, опубликованы в журналах из Перечня ВАК, большинство статей проиндексированы в базах Web of Science и Scopus.

При анализе текста диссертации возникли следующие замечания:

1. Вызывает некоторое сомнение правильность выбора автором в тексте раздела **цель работы** фразы: разработка **технологических основ** синтеза лекарственных композиций и далее по тексту. Обоснованной является фраза: разработка **научных основ** синтеза и далее по тексту.
2. Вызывает вопрос метод модификации частицы кремнезёма со средним размером 36 нм мономолекулярным слоем амнопропилтриэтоксисилана в режиме псевдо - оживленного слоя, а именно, каким образом удалось реализовать на столь малых индивидуальных наночастицах псевдооживленный слой в отсутствие пневмотранспорта?
3. Из текста диссертации не ясно, какое максимальное количество (в %) лекарственного препарата можно доставлять к больному органу, если принять вводимое в организм лекарство за 100%.

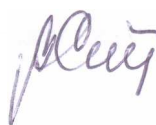
Указанные замечания не оказывают существенного влияния на положительную оценку общего уровня научной и практической значимости работы. Это позволяет заключить, что диссертация Д.В. Королева представляет собой законченную научно-квалификационную работу, в которой решена актуальная научная проблема химии твердого тела и медицинской химии.

Диссертация Королева Дмитрия Владимировича на тему: «Разработка препаратов для таргетной 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.

Председатель диссертационного совета

доктор химических наук, профессор  
профессор кафедры химии  
твердого тела Института химии  
федерального государственного  
бюджетного образовательного  
учреждения высшего образования  
«Санкт-Петербургский  
государственный университет»,



Смирнов В.М.

03 февраля 2020г.