

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу

МИРГАЛЕЕВА ГРИГОРИЯ МАРАТОВИЧА

«МНОГОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ СИСТЕМЫ ДОСТАВКИ РЯДА ЛЕКАРСТВЕННЫХ
ВЕЩЕСТВ НА ОСНОВЕ ПОЛИЭЛЕКТРОЛИТНЫХ КОМПЛЕКСОВ ХИТОЗАНА»,

представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности

1.4.10. Коллоидная химия

Актуальность работы.

Одной из ключевых проблем современной фармакотерапии является низкая биодоступность многих лекарственных веществ. Даже самый мощный и селективный препарат не проявит своего терапевтического действия, если не достигнет целевых органов или тканей в необходимой концентрации и за нужное время. Среди причин низкой биодоступности стоит отдельно выделить: низкую растворимость лекарственных веществ вследствие их высокой липофильности; барьеры организма (агрессивная среда желудочного сока, метаболизирующие ферменты, клетки иммунной системы, стенка кишечника, гематоэнцефалический барьер), которые необходимо преодолеть; системное неселективное распределение препарата, вследствие чего для достижения терапевтической концентрации в целевой зоне приходится значительно увеличивать дозу, что ведет к повышенной нагрузке на организм и развитию побочных эффектов; быстрое выведение препарата метаболическим путем без оказания нужного эффекта. В результате значительная часть введенного препарата не используется по назначению, а зачастую вызывает нежелательные реакции в здоровых тканях. В связи с этим, создание полиэлектролитных нанокансул, способных улучшать растворимость и всасывание препарата, оберегать его от разрушения в агрессивных биологических средах, преодолевать биологические барьеры (например, преодолевая желудок с его кислой средой, высвобождать препарат в щелочной среде кишечника) является одним из современных вариантов решения проблем биодоступности. Кроме этого, нанокансулы на основе полиэлектролитов могут быть дополнительно оснащены и визуализирующим агентом, реализуя тем самым подход таргетности, а поверхность нанокансул можно модифицировать специфическими лигандами (антителами, пептидами, фолиевой кислотой и т.д.) для целевой доставки препарата к больным органам и тканям. Таким образом, представленная диссертационная работа Миргалеева Г.М. является актуальной и соответствует современным трендам развития коллоидной химии применительно к проблемам биомедицины и фармации.

Диссертация построена традиционным образом и состоит из введения, пяти глав, заключения, списка условных обозначений и сокращений, списка литературы из 200 наименований и приложения. Работа изложена на 176 страницах машинописного текста, содержит 81 рисунок и 20 таблиц.

Во **введении** автор обосновывает актуальность, цели и задачи работы и обозначает научную повязку выполненного исследования.

В **первой главе** приведены сведения о наиболее перспективных природных полиэлектролитах (полисахаридах), используемых при создании полиэлектролитных кансул. Описываются наиболее актуальные подходы для реализации контролируемого высвобождения биологически активных веществ из полиэлектролитных кансул, а также демонстрируется применение полиэлектролитных кансул в таргетности. Литературный обзор логично построен, охватывает самую современную литературу и подводит читателя к постановке цели исследования. В конце литобзора приведены основные выводы, которые подытоживают ряд

нерешенных проблем в области полиэлектролитных комплексов в качестве носителей биоактивных веществ, обуславливая тем самым актуальность решаемых в диссертационной работе задач.

Во второй главе представлены характеристики объектов исследования, приведены методики получения полиэлектролитных капсул, гелевых частиц и квантовых точек. Приведена подробная информация о методах исследования, приведены методы определения констант устойчивости комплексов, изучения квантового выхода люминесцентных меток, определения эффективности инкапсулирования лекарственных веществ, определения кинетики высвобождения лекарственных веществ, определения адсорбционных характеристик полиэлектролитных комплексов и оценки антимикробной активности некоторых образцов.

Собственные исследования представлены в главах 3-5. Исследование построено логично и развивается по принципу от простого к сложному. В главе 3 детально исследовано формирование полиэлектролитных комплексов хитозана с рядом анионных полисахаридов и выявлены общие закономерности образования комплексов и влияние факторов (природа и состав растворителя, pH среды) на их формирование. В главе 4 изучены межмолекулярные взаимодействия между полиэлектролитами и модельными лекарственными веществами (цефотаксимом, ванкомицином) и оптическими зондами (флуоресцеином и квантовыми точками на основе сульфидов кадмия и цинка). Наконец, данные, полученные в главах 3 и 4 объединены воедино в качестве основы для создания многофункциональных стимул-чувствительных систем доставки лекарственных веществ на основе полиэлектролитных комплексов хитозана. Получены как системы, содержащие лекарственный препарат, так и системы для тераностики, содержащие наряду с лекарственным препаратом флуоресцентную метку. Особенно элегантный прием, заключающийся в изменении диэлектрической проницаемости растворителя, применен диссертантом для инкапсулирования аспирина в полиэлектролитные капсулы, что позволило ввести более 85% препарата внутрь капсул.

Заключение по результатам работы базируется на обширном экспериментальном материале, является логичным и не вызывает сомнений.

Работа Миргалеева Г.М. обладает высокой степенью **новизны**:

- Разработаны системы доставки биологически активных веществ на основе комплексов катионного полиэлектролита и анионных полиэлектролитов (натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы, альгината натрия и каппа-каррагинана, обладающие высокой способностью к иммобилизации модельных лекарственных веществ (ацетилсалициловая кислота, цефотаксим и ванкомицин, а также оптических зондов (флуоресцеин, квантовые точки CdS/ZnS, CdMnS/ZnS).
- Комплексом физико-химических, оптических методов исследования, а также методом квантово-химического моделирования установлены закономерности межмолекулярных взаимодействия компонентов полимерных носителей с модельными инкапсулированными лекарственными веществами и визуализирующими агентами.
- Выявлены коллоидно-химические, структурные и антимикробные характеристики новых систем доставки лекарственных веществ на основе полиэлектролитных комплексов хитозана.
- Показаны возможности наносенсоров на основе тушения люминесценции квантовых точек типа «ядро-оболочка» CdS/ZnS и CdS/ZnS, легированных ионами марганца (II), для оперативного определения концентрации антибиотика ванкомицина в водной среде при его высвобождении из систем доставки.

- Установлено, что полученные многофункциональные люминесцентные полимерные носители обеспечивают возможность пролонгированного высвобождения лекарственных веществ и одновременной визуализации их накопления и распределения в режиме реального времени.

Учитывая, что полученные системы обладают перспективами использования в биомедицине, в том числе, в тераностике, а закономерности формирования гибридных капсул могут лечь в основу еще более совершенных систем доставки/визуализации, работа представляет не только **теоретическую**, но и большую **практическую значимость**.

Достоверность полученных результатов не вызывает сомнений, поскольку работа выполнена с привлечением самых современных методов анализа структуры веществ, исследования коллоидных систем, изучения межмолекулярных взаимодействий, а результаты интерпретируются в соответствии с имеющимися литературными данными. Диссертационная работа прошла широкую апробацию: материалы диссертации изложены в 12 рецензируемых изданиях, включая 9 статей, входящих в базу данных Scopus, из которых 2 входят во 2 квартиль (по Международной классификации). Материалы диссертации представлены на 17 Международных и Всероссийских конференциях.

Несмотря на общее положительное впечатление в процессе прочтения диссертации возник ряд замечаний и вопросов, которые не носят принципиального характера:

Вопросы по оформлению:

1. Термин эстерификация в русской литературе не используется, образование сложных эфиров обозначается как этерификация (стр 12). Реакция же этерификации, под которой автор подразумевает образование простых эфиров, более правильно называть о-алкилированием.
2. Некоторые рисунки (особенно структуры полисахаридов) в литературном обзоре имеют низкое качество, некоторые трудночитаемы (например, рисунки 1.11, 1.19).
3. При сравнительном анализе ИК спектров намного нагляднее было бы накладывать сравниваемые спектры друг на друга.
4. При приведении данных динамического рассеяния света совсем не лишне также приводить индекс полидисперсности.

Вопросы по существу:

1. На чем основан выбор антибиотиков ванкомицина и цефотаксима, которые широко используются в практике в виде инфузионных растворов или лиофилизата и для которых нет проблем с биодоступностью при парентеральном введении? Какие именно проблемы хотел решить диссертант при инкапсуляции данных препаратов в полиэлектролитную матрицу?
2. На основании данных ИК (стр. 72) диссертант пишет о высокой степени деацетилирования образца хитозана. Каким именно колебаниям соответствуют колебания при 1521 (на рисунке 3.2 обозначена как 1518 см^{-1}) и 1318 см^{-1} , и можно ли количественно оценить степень деацетилирования хитозана? Что подразумевается под высокой степенью деацетилирования?
3. Одной из целей для инкапсуляции аспирина в полиэлектролитные капсулы является уменьшение его воздействия на слизистую оболочку желудка. Однако известно, что аспирин действует раздражающе даже при инъекционном введении, поскольку действует

системно, подавляя выработку простагландинов. Как инкапсуляция аспирина может решить эту проблему?

4. В таблице 5.7 приведены данные антимикробной активности для цефотаксима, иммобилизованного в гелевых образцах. Однако не представлены данные для цефотаксима вне гелевых образцов для сравнения, что было бы очень наглядно.

Однако, обозначенные вопросы и замечания не носят принципиального характера и не снижают ценности полученных результатов.

Таким образом, диссертационная работа Миргалеева Григория Маратовича «МНОГОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ СИСТЕМЫ ДОСТАВКИ РЯДА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ НА ОСНОВЕ ПОЛИЭЛЕКТРОЛИТНЫХ КОМПЛЕКСОВ ХИТОЗАНА» представляет собой **законченную научно-исследовательскую работу**, в которой решена важная научная задача установления закономерностей формирования бифункциональных полиэлектролитных капсул на основе хитозана и анионных полисахаридов, включающих в себя биоактивные вещества наряду с оптическими зондами и закономерностей высвобождения биоактивных веществ. Автореферат и публикации полностью отражают содержание диссертации. Диссертация соответствует следующим пунктам паспорта специальности 1.4.10. Коллоидная химия: 6. Диспергирование и конденсация как методы получения дисперсных систем (золи, суспензии, порошки, пористые тела, эмульсии, пены, пленки); 11. Коллоидно-химические свойства растворов полимеров; 20. Роль коллоидно-химических свойств дисперсных систем в практике их применения.

Диссертационная работа Миргалеева Григория Маратовича по объему, актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов соответствует критериям, предъявляемых ВАК РФ к кандидатским диссертациям, установленным в пункте 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г. (в действующей редакции), а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.10. Коллоидная химия.

Официальный оппонент:

Доктор химических наук (1.4.3. Органическая химия), доцент,
профессор кафедры органической и медицинской химии

Химического Института им. А.М. Бутлерова

федерального государственного автономного образовательного учреждения
высшего образования «Казанский (Приволжский) федеральный университет».

420008, Россия, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Кремлевская, д.18.

телефон: +79625585390

e-mail: ultrav@bk.ru



Бурилов Владимир Александрович

21.11.2025

Вход. № 05-8634
« 25 » 11 2025 г.
подпись 

