

Протокол № 72

заседания диссертационного совета 24.1.158.02

от 02.12.2021

Председатель диссертационного совета - доктор медицинских наук, профессор
Васильев Вадим Борисович

Ученый секретарь – доктор биологических наук Хныченко Людмила
Константиновна

Слушали: Заключение экспертной комиссии о диссертационной работе
Верховского Романа Аркадьевича на тему «**Обоснование использования микронных и
субмикронных частиц ватерита в качестве потенциальных систем доставки
лекарственных средств**» на соискание ученой степени кандидата наук.

По отрасли наук: биологические науки

По специальности: 3.3.6 – фармакология, клиническая фармакология

Председатель экспертной комиссии – доктор биологических наук, профессор
Лебедев Андрей Андреевич

Члены экспертной комиссии: доктор медицинских наук, профессор Дробленков
Андрей Всеволодович; доктор биологических наук, профессор Пиотровский Левон
Борисович.

В заключении отмечалось, что диссертационная работа Верховского Романа
Аркадьевича посвящена **актуальной проблеме**, рассматривающей возможность
применения микронных и субмикронных частиц ватерита, а также полиэлектролитных
капсул и структур ядро-оболочка на их основе в качестве потенциальных систем доставки
лекарственных средств. В работе исследуются цитотоксичность, эффективность
интернализации, продолжительность циркуляции в кровотоке, биораспределение, а также
антибактериальная и антимикотическая активность потенциальных систем доставки
лекарственных средств, нагруженных различными лекарственными препаратами.

В рамках диссертационной работы автором были получены данные о высокой
биосовместимости потенциальных систем доставки лекарственных средств на основе
частиц ватерита. Субмикронные частицы ватерита, а также структуры ядро-оболочка на их
основе характеризуются высокой степенью интернализации клетками фибробластов
мышцы, что позволяет рассматривать их в качестве перспективных систем для
внутриклеточной доставки лекарственных средств. Модификация структуры оболочки
исследуемых систем позволяет контролировать эффективность интернализации
потенциальных систем доставки.

Оценка продолжительности циркуляции полиэлектролитных микрокапсул,
синтезированных на основе частиц ватерита, показала, что в течение первых 15 минут
после их инъекции в кровоток наблюдается фильтрация более 90% микрокапсул

внутренними органами. Выявлено, что морфологические изменения внутренних органов и скорости кровотока незначительны и носят обратимый характер.

Продемонстрировано, что инкапсулированная форма антимикотического препарата нафтифин спустя 36 часов проявляет большую антимикотическую активность в отношении штамма *C. albicans* ATCC 885-653 в сравнении со свободной формой препарата ввиду его длительного периода высвобождения из частиц ватерита. Установлена дозозависимая теневая и световая цитотоксичность капсулированной формы холосенса в отношении стандартных штаммов условно-патогенных бактерий *S. aureus* ATCC 25923 и *E. coli* ATCC 25922.

Представленные в диссертации результаты отличаются **научной новизной**, состоящей в том, что впервые была исследована цитотоксичность субмикронных ватеритных носителей, нагруженных антимикотиками «Гризеофульвин» и «Нафтифин», их антимикотическая активность в отношении штамма *C. albicans* ATCC 885-653; установлена зависимость эффективности интернализации клетками фибробластов мыши субмикронных частиц ватерита от структуры их оболочки; установлена дозозависимая теневая и световая цитотоксичность капсулированной формы холосенса в отношении штаммов условно-патогенных бактерий *S. aureus* ATCC 25923 и *E. coli* ATCC 25922; впервые показана динамика перекристаллизации частиц ватерита внутри клеток; исследована степень агрегации магнитных полиэлектролитных микрокапсул в различных средах, а также продолжительность их циркуляции *in vivo* на лабораторных мышах.

Практическая значимость работы заключается в обосновании возможности использования микронных и субмикронных частиц ватерита, а также полиэлектролитных капсул и структур ядро-оболочка на их основе в качестве потенциальных систем доставки лекарственных средств.

Степень достоверности и обоснованности выносимых на защиту, представленных в диссертации, обеспечивается достаточным числом повторов воспроизводимых экспериментов, выполненных с использованием стандартных методов исследований и аттестованных методик на поверенном оборудовании в аккредитованных лабораториях с корректной статистической обработкой данных.

Результаты диссертационного исследования прошли необходимое рецензирование и апробацию. Материалы работы были доложены автором на международных и российских конференциях, опубликованы в 9 статьях в журналах, рекомендованных ВАК РФ и индексируемых Web of Science и Scopus.

В диссертации отсутствуют заимствования материалов без ссылок на автора или источник заимствования, а также результатов работ, выполненных Р.А. Верховским в соавторстве, без ссылок на соавторов.

Выводы корректны и соответствуют поставленным задачам и представленным результатам.

Тема диссертации и её содержание соответствуют специальности 3.3.6 – «Фармакология, клиническая фармакология», в частности областям исследования: поиск новых биологически активных фармакологических веществ среди природных и впервые синтезированных соединений, продуктов биотехнологии, геной инженерии и других современных технологий на экспериментальных моделях патологических состояний; исследование зависимости «структура–активность» в различных классах химических веществ, проведение направленного синтеза и скрининга фармакологических веществ; исследование механизмов действия фармакологических веществ в экспериментах на животных, на изолированных органах и тканях, а также на культурах клеток; экспериментальное (доклиническое) изучение безопасности фармакологических веществ – токсикологические исследования, включающие изучение токсичности потенциальных лекарственных препаратов и их готовых лекарственных форм в условиях острых и хронических экспериментов на животных.

Диссертационная работа Верховского Романа Аркадьевича на соискание учёной степени кандидата биологических наук выполнена в Саратовском государственном техническом университете им. Гагарина Ю.А. Научный руководитель – профессор кафедры «Экология» Саратовского государственного технического университета им. Гагарина Ю.А., доктор биологических наук Нечаева Ольга Викторовна.

Постановили:

1. Утвердить заключение комиссии о соответствии диссертации Верховского Романа Аркадьевича на тему **«Обоснование использования микронных и субмикронных частиц ватерита в качестве потенциальных систем доставки лекарственных средств»** на соискание учёной степени кандидата биологических наук профилю диссертационного совета 24.1.158.02 и паспорту специальности 3.3.6 – «Фармакология, клиническая фармакология».

2. Принять диссертационную работу Верховского Р.А. на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.3.6 – «Фармакология, клиническая фармакология» к открытой защите.

3. Назначить по рассматриваемой диссертации *ведущую организацию* – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарёва», и.о. ректора – кандидат педагогических наук Глушко Дмитрий Евгеньевич. Сотрудники кафедры фармакологии и клинической фармакологии медицинского института ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарёва» являются ведущими

специалистами в области разработки и тестирования широкого спектра систем доставки лекарственных средств.

4. Назначить официальных оппонентов:

Оковитого Сергея Владимировича - доктора медицинских наук, заведующего кафедрой **Фармакологии и клинической фармакологии** Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Оковитый С.В. является признанным специалистом в области изучения направленного транспорта лекарственных средств, а также безопасности применения новых терапевтических препаратов;

Саватееву-Любимову Татьяну Николаевну - доктора медицинских наук, ведущего научного сотрудника **Лаборатории безопасности лекарственных средств** Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт гриппа имени А.А. Смородинцева» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Саватеева-Любимова Т.Н. является известным специалистом в области исследования системного токсического действия биологически активных веществ, а также биологической активности синтетических соединений в качестве потенциальных антимикробных препаратов.

5. Предполагаемая дата защиты –17 февраля 2022 г.

6. Утвердить список организаций и лиц для рассылки авторефератов.

7. Разрешить опубликовать автореферат на правах рукописи.

Председатель

диссертационного совета

Ученый секретарь

диссертационного совета



Васильев Васильев В.Б.

Хныченко Хныченко Л.К.