

«УТВЕРЖДАЮ»



Д.о. ректора РХТУ им. Д.И. Менделеева,

Д.х.н., профессор Е.В. Румянцев

[Handwritten signature in blue ink]

05

2025 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация на тему: «Липидные наночастицы как средства доставки биологически активных соединений» по научной специальности 2.6.6 – Нанотехнологии и наноматериалы (химические науки) выполнена на кафедре наноматериалов и нанотехнологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева».

В процессе подготовки диссертации Широких Анастасия Дмитриевна, «07» февраля 1996 года рождения, обучалась в аспирантуре с «01» сентября 2019 года по «31» августа 2023 года.

Работает в должности ассистента кафедры наноматериалов и нанотехнологии с «21» ноября 2022 года по настоящее время.

Справка об обучении выдана в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева» в 2025 году.

Научный руководитель – доктор химических наук по специальности 02.00.11 – Коллоидная химия, профессор, профессор кафедры наноматериалов и нанотехнологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева» Королёва Марина Юрьевна.

По результатам рассмотрения диссертации на тему: «Липидные наночастицы как средства доставки биологически активных соединений» принято следующее заключение.

Актуальность темы диссертационной работы обусловлена тем, что разработка липидных наночастиц, полученных из биосовместимых и биоразлагаемых компонентов, является перспективным способом решения проблем повышения биодоступности липофильных лекарственных соединений, нацеливания их на пораженные органы и ткани, снижения их системной токсичности. Для этого в качестве носителей активных соединений предложены липидные наночастицы различного состава – наноэмульсии, включающие жидкие капли нанометрового размера, твердые липидные наночастицы, состоящие из твердых липидов, и наноструктурированные липидные частицы, сочетающие твердые и жидкие липидные компоненты. Благодаря размеру менее 100 нм они могут обеспечить их эффективное проникновение через естественные барьеры организма. При этом важной задачей является исследование возможности получения агрегативно и седиментационно устойчивых дисперсий липидных частиц из биосовместимых и биоразлагаемых компонентов, последующей лиофилизации, позволяющей увеличить сроки их хранения, а также радиационной стерилизации и их влияния на физико-химические свойства систем.

Научная новизна заключается в следующем:

Установлены условия получения методом температурной инверсии фаз дисперсий липидных наночастиц со стеариновой кислотой, углеводородным маслом и парафином размером менее 100 нм.

Показано, что увеличение концентрации углеводородного масла или парафина в составе липидных наночастиц со стеариновой кислотой приводит к укрупнению частиц, а также к снижению степени кристалличности компонентов. Увеличение доли углеводородного масла в составе липидных наночастиц с парафином, напротив, способствует уменьшению размеров наночастиц.

Показано, что при воздействии ионизирующего излучения липидных наночастиц с дозой до 25 кГр не происходит изменений молекулярной структуры компонентов и дисперсности, снижения агрегативной и седиментационной устойчивости их дисперсий. Доза, необходимая для стерилизации, составляла не менее 15 кГр по отношению к грамположительным бактериям *Staphylococcus aureus* и не менее 5 кГр по отношению к грамотрицательным бактериям *Escherichia Coli*.

На основании результатов ультразвуковой доплерографии сосудов хориоаллантоисной оболочки куриных эмбрионов показано, что дисперсии липидных наночастиц со стеариновой кислотой, углеводородным маслом и парафином проявляют низкую токсичность по отношению к живым организмам, а инкорпорирование в них астаксантина и лютеина ускоряет процесс восстановления после моделирования гемической гипоксии по сравнению с растворами данных биологически активных соединений. Причем наибольшую эффективность восстановления скорости кровотока демонстрировали системы на основе наноэмульсии с углеводородным маслом.

Теоретическая и практическая значимость работы состоит в том, что:

Показано, что водные дисперсии липидных наночастиц со стеариновой кислотой, углеводородным маслом и парафином, стабилизированные Span 60 и Tween 60, сохраняют агрегативную и седиментационную устойчивость более 30 сут.

Показана возможность лиофилизации липидных наночастиц со стеариновой кислотой и углеводородным маслом без снижения их дисперсности при последующем редиспергировании. Хранение лиофилизированных липидных наночастиц с парафином и со смесью стеариновой кислоты и парафина не рекомендуется из-за их агрегации.

Показано, что стерилизация липидных наночастиц может проводиться при воздействии ионизирующего излучения с дозой, не превышающей 15 кГр. Это позволяет предположить, что липидные наночастицы могут быть использованы в качестве носителей радиофармацевтических препаратов, в присутствии которых будет происходить пролонгированное поддержание

стерильности медицинских препаратов, содержащих наноэмульсии, НЛЧ и ТЛН.

Работа характеризуется логичностью построения, аргументированностью основных научных положений и выводов, а также четкостью изложения.

Основные положения диссертации получили полное отражение в 3 статьях в журналах, индексируемых в международных базах данных Scopus и Web of Science.

Результаты диссертации представлены на международных и всероссийских конференциях, в том числе на: XI и XII ежегодных конференциях Нанотехнологического общества России (г. Москва, 2020 и 2021 гг.); Международных конференциях молодых ученых по химии и химической технологии «МКХТ-2020», «МКХТ-2021», «МКХТ 2022», «МКХТ-2023», «МКХТ-2024» (г. Москва, 2020-2024 гг.); на конференции «Актуальные аспекты химической технологии биологически активных веществ» (г. Москва, 2020 г.); VI междисциплинарном научном форуме с международным участием «Новые материалы и перспективные технологии» (г. Москва, 2020 г.); I и III конференциях Школы молодых ученых «Химия и технология биологически активных веществ для медицины и фармации» (г. Москва, 2021 и 2023 гг.); XV Всероссийской научно-технической конференции молодых ученых, специалистов и студентов вузов «Научно-практические проблемы в области химии и химических технологий» (г. Апатиты, 2021 г.); XVIII международной научной конференции «Физико-химические процессы в атомных системах» (г. Москва, 2022 г.); Международных научных конференциях студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов-2023», «Ломоносов-2024» (г. Москва, 2023 и 2024 гг.); VI Международной конференции по коллоидной химии и физико-химической механике (IC SSRSM), посвященной 125-летию со дня рождения П.А. Ребиндера (г. Казань, 2023 г.); VII Съезде биофизиков России (г. Краснодар, 2023 г.); Форуме молодых исследователей ХимБиоSeasons 2024 (г. Калининград, 2024 г.).

Публикации в изданиях, индексируемых в международных базах данных:

1. **Shirokikh A.D.** Bioavailability of nanoemulsions modified with curcumin and cerium dioxide nanoparticles / **A.D. Shirokikh**, V.A. Anikina, E.A. Zamyatina, E.V. Mishchenko, M.Y. Koroleva, V.K. Ivanov, N.R. Popova // *Nanosystems: Physics, Chemistry, Mathematics*. – 2023. – V. 14(1). – P. 89-97. DOI: 10.17586/2220-8054-2023-14-1-89-97 (Scopus, Web of Science).
2. **Shirokikh A.D.** Lipid nanoparticles for lutein encapsulation and delivery / **A.D. Shirokikh**, Yu.A. Guruleva, E.A. Marinets, M.Yu. Koroleva // *Colloid Journal*. – 2023. – V. 85(5). – P. 817-826. DOI:10.1134/S1061933X2360063X (Scopus, Web of Science).
3. **Shirokikh A.D.** Lipid Particles as Promising Carriers of Radioactive Pharmaceuticals / **A.D. Shirokikh**, A.A. Fenin, M.Yu. Koroleva // *Russian Journal of Physical Chemistry A*. – 2024. – V. 98(12). – P. 2842-2848. DOI: 10.1134/S0036024424702108 (Scopus, Web of Science).

Публичные доклады на всероссийских и международных научных мероприятиях (конференциях, съездах, симпозиумах, конгрессах):

4. **Широких А.Д.** Радиационная стойкость твёрдых липидных наночастиц как перспективных носителей радиоактивных лекарственных препаратов / **А.Д. Широких**, А.А. Фенин, Э.П. Магомедбеков, М.Ю. Королёва, Е.В. Юртов // *Актуальные аспекты химической технологии биологически активных веществ: сборник научных трудов. Выпуск 191* / Под общ. ред. А.Е. Коваленко. – М.: РХТУ им. Д.И. Менделеева, 2020. – С. 81-82.
5. **Широких А.Д.** Влияние стеарата алюминия на устойчивость наноэмульсий на основе углеводородного масла / **А.Д. Широких**, М.Ю. Королёва, Е.В. Юртов // *Новые материалы и перспективные технологии: Сборник материалов Шестого междисциплинарного научного форума с международным участием, Москва, 23 – 27 ноября 2020 года. Том I*. – Москва: Автономная некоммерческая организация содействия развитию инновационной деятельности «Центр научно-технических решений», 2020. – С. 823-825.

6. **Широких А.Д.** Влияние стеарата алюминия на стабильность твердых липидных наночастиц на основе стеариновой кислоты / **А.Д. Широких, М.Ю. Королёва, Е.В. Юртов** // Сборник тезисов XI ежегодной конференции Нанотехнологического общества России / Ответственный редактор к.б.н. Андреюк Д.С; научный редактор д.т.н. Быков В.А. – Москва, 2020. – С. 57-58.

7. **Широких А.Д.** Влияние стеарата алюминия на стабильность наноэмульсий на основе углеводородного масла с Tween 60 и Span 60 / **А.Д. Широких, М.Ю. Королёва, Е.В. Юртов** // Успехи в химии и химической технологии. – 2020. – Т. 34, № 8 (231). – С. 115-117.

8. Глебова О.В. Изучение дисперсий твердых липидных наночастиц с добавкой стеарата алюминия / О.В. Глебова, **А.Д. Широких, М.Ю. Королёва** // Химия и технология биологически активных веществ для медицины и фармации: Тезисы докладов I Школы молодых ученых. – 2021. – С. 54-55.

9. **Широких А.Д.** Твердые липидные наночастицы со стеариновой кислотой, стабилизированные стеаратом иттрия / **А.Д. Широких, М.Ю. Королёва, Е.В. Юртов** // Труды Кольского научного центра РАН. – 2021. – Т. 12. – №2 (5). – С. 282-284.

10. Кочетков А.А. Влияние состава наноструктурированных липидных наночастиц со стеариновой кислотой и углеводородным маслом на их дисперсность и реологические свойства / А.А. Кочетков, **А.Д. Широких, М.Ю. Королёва** // Успехи в химии и химической технологии. – 2021. – Т. 35, № 9 (244). – С. 32-34.

11. Глебова О.В. Влияние состава твердых липидных наночастиц на их размер и стабильность / О.В. Глебова, **А.Д. Широких, М.Ю. Королёва** // Успехи в химии и химической технологии. – 2021. – Т. 35, № 9 (244). – С. 17-19.

12. **Широких А.Д.** Устойчивость наноэмульсий на основе углеводородного масла со стеаратом алюминия / **А.Д. Широких, М.Ю. Королёва** // Сборник тезисов XII ежегодной конференции

Нанотехнологического общества России / Ответственный редактор к.б.н. Андреюк Д.С; научный редактор д.т.н. Быков В.А. – Москва, 2021. – С. 88-89.

13. Горелков О.П. Влияние стеаратов алюминия и иттрия на средний размер капель наноэмульсий на основе углеводородного масла / О.П. Горелков, **А.Д. Широких**, М.Ю. Королёва // Сборник тезисов XII ежегодной конференции Нанотехнологического общества России / Ответственный редактор к.б.н. Андреюк Д.С; научный редактор д.т.н. Быков В.А. – Москва, 2021. – С. 66-67.

14. Горелков О.П. Влияние стеарата иттрия на стабильность наноэмульсий с углеводородным маслом / О.П. Горелков, **А.Д. Широких**, М.Ю. Королёва // Успехи в химии и химической технологии. – 2022. – Т. 36, № 9 (258). – С. 116-118.

15. Казьмина В.А. Влияние стеарата цинка на устойчивость наноэмульсий, стабилизированных Tween 80 и Span 80 / В.А. Казьмина, **А.Д. Широких**, М.Ю. Королёва // Успехи в химии и химической технологии. – 2022. – Т. 36, № 9 (258). – С. 126-128.

16. **Широких А.Д.** Липидные частицы как перспективные носители радиоактивных фармацевтических препаратов / **А.Д. Широких**, А.А. Фенин, Э.П. Магомедбеков, М.Ю. Королёва // Сборник трудов XVIII международной научной конференции «Физико-химические процессы в атомных системах». – Москва, 2023. – С. 64.

17. Лебедева А.Н. Устойчивость дисперсий наноструктурированных и твердых липидных наночастиц с углеводородным маслом, стеариновой кислотой и парафином / А.Н. Лебедева, А.С. Караськов, **А.Д. Широких** // Материалы Международного молодежного научного форума «Ломоносов-2023» / Отв. ред. И.А. Алешковский, А.В. Андриянов, Е.А. Антипов, Е.И. Зимакова [Электронный ресурс]. – М.: МАКС Пресс, 2023. ISBN 978-5-317-06952-0.

18. Караськов А.С. Влияние состава дисперсий наноструктурированных липидных носителей с углеводородным маслом и парафином на температуру инверсии фаз / А.С. Караськов, А.Н. Лебедева,

А.Д. Широких // Материалы Международного молодежного научного форума «Ломоносов-2023» / Отв. ред. И.А. Алешковский, А.В. Андриянов, Е.А. Антипов, Е.И. Зимакова [Электронный ресурс]. – М.: МАКС Пресс, 2023. ISBN 978-5-317-06952-0.

19. Маринец Е.А. Дисперсии наноструктурированных липидных наночастиц, полученные из лиофилизата / Е.А. Маринец, Ю.И. Гурулёва, **А.Д. Широких**, М.Ю. Королёва // Химия и технология биологически активных веществ для медицины и фармации: Тезисы докладов III Школы молодых ученых. – 2023. – С. 52.

20. Гурулева Ю.И. Агрегативная устойчивость наноразмерных липидных систем с углеводородным маслом и стеариновой кислотой / Ю.И. Гурулёва, Е.А. Маринец, **А.Д. Широких**, М.Ю. Королёва // Химия и технология биологически активных веществ для медицины и фармации: Тезисы докладов III Школы молодых ученых, Москва, 15 – 19 мая 2023 года. – Москва: Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева, 2023. – С. 54.

21. Гурулева Ю.И. Агрегативная устойчивость наноразмерных липидных частиц с углеводородным маслом и стеариновой кислотой / Ю.И. Гурулёва, Е.А. Маринец, **А.Д. Широких**, М.Ю. Королёва // Успехи в химии и химической технологии. – 2023. – Т. 37, № 13 (275). – С. 28-30.

22. Караськов А.С. Влияние состава дисперсий наноструктурированных липидных частиц с углеводородным маслом и парафином на их физико-химические свойства / А.С. Караськов, **А.Д. Широких**, М.Ю. Королёва // Успехи в химии и химической технологии. – 2023. – Т. 37, № 13 (275). – С. 37-39.

23. Маринец Е.А. Влияние лиофилизации на дисперсность наноструктурированных липидных частиц / Е.А. Маринец, Ю.И. Гурулёва, **А.Д. Широких**, М.Ю. Королёва // Успехи в химии и химической технологии. – 2023. – Т. 37, № 13 (275). – С. 40-42.

24. **Широких А.Д.** Влияние состава липидных наночастиц на биодоступность астаксантина / **А.Д. Широких**, А.Н. Лебедева, А.С. Караськов,

М.Ю. Королёва // VI Международная конференция по коллоидной химии и физико-химической механике (IC CCRSM), посвященная 125-летию со дня рождения П.А. Ребиндера (Казань, 2023): тезисы докладов. – Казань: ИОФХ им. А.Е. Арбузова – обособленное структурное подразделение ФИЦ КазНЦ РАН, 2023. – С. 87.

25. Лебедева А.Н. Влияние лютеина на устойчивость дисперсий твёрдых липидных наночастиц со стеариновой кислотой и парафином / А.Н. Лебедева, А.А. Калиниченко, **А.Д. Широких** // Материалы Международного молодежного научного форума «Ломоносов-2024» / Отв. ред. И.А. Алешковский, А.В. Андриянов, Е.А. Антипов, Е.И. Зимакова [Электронный ресурс]. – М.: МОО СИПНН Н.Д. Кондратьева, 2024. ISBN 978-5-901-64042-5.

26. Горелков О.П. Влияние стеарата иттрия на агрегативную устойчивость наноструктурированных липидных частиц со стеариновой кислотой и углеводородным маслом / О.П. Горелков, **А.Д. Широких**, М.Ю. Королёва // ХимБиоSeasons 2024: Сборник тезисов докладов X юбилейного всероссийского форума молодых исследователей. – Калининград: БФУ им. И. Канта, 2024. – С. 218.

27. Лебедева А.Н. Устойчивость дисперсий твёрдых липидных наночастиц со стеариновой кислотой и парафином / А.Н. Лебедева, **А.Д. Широких**, М.Ю. Королева // ХимБиоSeasons 2024: Сборник тезисов докладов X юбилейного всероссийского форума молодых исследователей. – Калининград: БФУ им. И. Канта, 2024. – С. 238.

28. Казьмина В.А. Лиофилизация наноструктурированных липидных частиц с олеиновой кислотой и парафином / В.А. Казьмина, **А.Д. Широких**, М.Ю. Королёва // Успехи в химии и химической технологии. – 2024. – Т. 38, №6 (285). – С. 123-125.

29. Лебедева А.Н. Твердые липидные наночастицы со стеариновой кислотой, парафином и астаксантином / А.Н. Лебедева, А.А. Калиниченко, **А.Д. Широких**, М.Ю. Королева // Успехи в химии и химической технологии. – 2024. – Т. 38, №6 (285). – С. 133-135.

По тематике, методам исследования, предложенным новым научным положениям диссертация соответствует паспорту специальности научных работников 2.6.6. – Нанотехнологии и наноматериалы в части:

п. 3.1. Экспериментальные исследования процессов получения и технологии наноматериалов, формирования наноструктур на подложках, синтеза порошков наноразмерных простых и сложных оксидов, солей и других соединений, металлов и сплавов, в том числе редких и платиновых металлов;

п. 3.2. Выявление влияния размерного фактора на функциональные свойства и качества наноматериалов.

Автореферат отражает основное содержание диссертации.

Диссертация Широких Анастасии Дмитриевны является завершенной научно-квалификационной работой, содержащей результаты, полученные на основании исследований, проведенных на высоком научном и техническом уровне с применением современных методов исследования. Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные автором, теоретически обоснованы и не вызывают сомнений. Представленные в работе результаты принадлежат Широких Анастасии Дмитриевне; они оригинальны, достоверны и отличаются научной новизной и практической значимостью.

С учетом научной зрелости автора, актуальности, научной новизны и практической значимости работы, а также ее соответствия требованиям Положения о порядке присуждения ученых степеней в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева», предъявляемым к подобным работам, диссертация на тему: «Липидные наночастицы как средства доставки биологически активных соединений» рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности по специальности 2.6.6 – Нанотехнологии и наноматериалы.

Диссертация рассмотрена на заседании кафедры наноматериалов и нанотехнологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский химико-

технологический университет имени Д.И. Менделеева», состоявшемся «17» апреля 2025 года, протокол № 09.

В обсуждении приняли участие: заведующий кафедрой наноматериалов и нанотехнологии, д.ф.-м.н. Родин А.О.; профессор кафедры наноматериалов и нанотехнологии, д.х.н., профессор Королёва М.Ю.; профессор кафедры наноматериалов и нанотехнологии, д.х.н., доцент Мурашова Н.М.; доцент кафедры наноматериалов и нанотехнологии, к.х.н., доцент Мурадова А.Г.; старший преподаватель кафедры наноматериалов и нанотехнологии, к.х.н. Белозерова Е.В.

Принимало участие в голосовании 5 человек. Результаты голосования: «За» – 5 человек, «Против» – 0 человек, «Воздержались» – 0 человек, протокол № 09 от «17» апреля 2025 г.

Председатель заседания,
заведующий кафедрой
наноматериалов и нанотехнологии
д.ф.-м.н.

А.О. Родин

Секретарь заседания,
старший преподаватель кафедры
наноматериалов и нанотехнологии
к.х.н.

Е.В. Белозерова