

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА**  
**РХТУ.2.6.03 РХТУ им. Д.И. Менделеева**  
по диссертации на соискание ученой степени кандидата наук

аттестационное дело № 18/23  
решение диссертационного совета  
от «30» августа 2023 года, № 2

О присуждении ученой степени кандидата химических наук Мищенко Екатерине Валерьевне, представившей диссертационную работу на тему «Разработка способов получения и изучение свойств липидных наночастиц для доставки лекарственных соединений» по научной специальности 2.6.6. Нанотехнологии и наноматериалы, принята к защите «13» июля 2023 года, протокол № 1, диссертационным советом РХТУ.2.6.03 РХТУ им. Д.И. Менделеева.

Состав диссертационного совета утвержден в количестве 13 человек приказом временно исполняющего обязанности ректора №16 ОД от 03 февраля 2022 г, №268 А от 08 июля 2022 г, № 73 А от 14 марта 2023 г.

Соискатель Мищенко Екатерина Валерьевна, 22 апреля 1996 года рождения. В 2017 году окончила университет РХТУ им. Д.И. Менделеева, получила степень бакалавра по специальности «Химическая технология». Диплом № 107718 0953205, выдан 29 июня 2017 года. В 2019 году с отличием окончила кафедру наноматериалов и нанотехнологии в РХТУ им. Д.И. Менделеева и получила степень магистра по направлению подготовки Наноматериалы. Диплом № 107718 1137803, выдан 2 июля 2019 года. 2019 году поступила в аспирантуру Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева» по специальности 05.16.08 Нанотехнологии и наноматериалы, направление подготовки 28.06.01 Нанотехнологии и наноматериалы. В июле 2023 года окончила аспирантуру. Диссертация выполнена в РХТУ им. Д.И. Менделеева.

Научный руководитель:

– **Королева Марина Юрьевна**, доктор химических наук, профессор кафедры наноматериалов и нанотехнологии ФГБОУ ВО «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева»

Официальные оппоненты:

**Калинина Мария Александровна**, доктор химических наук, профессор РАН  
ведущий научный сотрудник лаборатории биоэлектрохимии Института физической химии и электрохимии им. А.Н. Фрумкина РАН,

**Шкиннев Валерий Михайлович**, доктор химических наук, ведущий научный сотрудник Лаборатории концентрирования ФГБУН Института геохимии и аналитической химии им. Д.И. Вернадского РАН,

**Соболева Оксана Анатольевна**, кандидат химических наук, доцент на кафедре коллоидной химии Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова, Химический факультет.

Основные положения и выводы диссертационного исследования в полной мере изложены в 17 научных публикациях, 3 из которых в изданиях, индексируемых в международных базах данных, и 3 публикации в рецензируемых изданиях. Опубликованные работы полностью отражают результаты, полученные в диссертации. Соискателем опубликовано 14 работ в материалах всероссийских и международных конференций. Личный вклад соискателя в работах, выполненных в соавторстве, не менее 70 %.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. M. Koroleva, I. Portnaya, E. Mischenko, I. Abutbul-Ionita, L. Kolik-Shmuel, D. Danino. Solid lipid nanoparticles and nanoemulsions with solid shell: Physical and thermal stability // J. Colloid Interface Sci. 2022. V. 610. P. 61-69
2. A. B. Mirgorodskaya, M.Yu. Koroleva, R.A. Kushnazarova, E.V. Mishchenko, K.A. Petrov, O.A. Lenina, A.B. Vyshtakalyuk, A D. Voloshina, L.Ya. Zakharova, Microemulsions and nanoemulsions modified with cationic surfactants for improving the solubility and therapeutic efficacy of loaded drug indomethacin // Nanotechnology. 2022. V.33. T.15. P. 1-28.
3. E.V. Mishchenko, E.E.Timofeeva, A.S. Artamonov, I.B. Portnaya, M.Y/ Koroleva. Nanoemulsions and Nanocapsules with Oleic Acid // Colloid J. 2022. V. 84(1). P. 64–70.

На диссертацию и автореферат поступило 7 отзывов, все положительные. В отзывах указывается, что работа выполнена на хорошем научном уровне, характеризуется высоким теоретическим и экспериментальным уровнем, по своей новизне и актуальности соответствует требованиям, установленным «Положением о порядке присуждения ученых степеней», утвержденным постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года №842 (с изменениями и дополнениями).

В отзыве кандидата физико-математических наук **Башкирова Павел Викторович**, заведующего лабораторией биоэлектрохимии Научно-исследовательского института системной биологии и медицины Роспотребнадзора в качестве замечаний отмечено, что, не смотря на исследования проникновения и накопления липидных наночастиц в клетках, в работе не указано каким образом предполагается введение липидных наночастиц в организм? И каким образом авторы предполагают доставлять данные системы непосредственно к поражённым тканям и органам?

В отзыве кандидата химических наук **Абакумова Максима Артемовича**, доцента кафедры медицинских нанобиотехнологий ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России в качестве замечаний отмечено, что в автореферате указано, что «данные ЛС обладают поверхностной активностью». Поверхностной активностью по большому счету обладает любое вещество, пусть и в малой степени. Не указано, как оценивалось содержание препаратов в НЭ и ТЛН. Указано, что они были загружены в определенном соотношении, но хотелось бы понимать, происходит ли высвобождение в водную фазу инкапсулированных лекарств. Из текста не ясно каким образом оценивали взаимодействие наночастиц с клетками. Вероятно, это осуществлялось с помощью микроскопических методов. Стоило бы указать, как происходила детекция НЧ в этом случае.

В отзыве кандидата биологических наук, **Абдуллина Тимура Илдаровича**, доцента кафедры биохимии, биотехнологии и фармакологии Института фундаментальной медицины и биологии, ведущего научного сотрудника НИЛ «Медицинские материалы» Научно-образовательного центра фармацевтики в качестве замечания отмечено, что из автореферата неясно, проводилась ли оценка эффективности инкапсуляции ЛС в получаемые наночастицы? Если да, как этот параметр соотносился с данными о распределении ЛС в структуре наночастиц?

В отзыве кандидата химических наук, **Горловой Анны Фирсовны**, доцента кафедры химии и материаловедения Федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования «Академия гражданской защиты Министерства Российской Федерации по делам гражданской обороны, чрезвычайным ситуациям и ликвидации последствий стихийных бедствий» (ФГБОУ ВО «Академия гражданской защиты МЧС России») в качестве замечания можно отметить, что в автореферате в качестве обоснования выбора метода для получения липидных наночастиц приведены достоинства всех методов, расходующих малое количество энергии. Почему же был выбран именно метод инверсии фаз при повышенной температуре? Можно ли липидные наночастицы с подобными свойствами получать другими методами с низкими энергозатратами?

В отзыве кандидата технических наук, **Блинова Андрея Владимировича**, доцента кафедры физики и технологии наноструктур и материалов физико-технического факультета ФГАОУ ВО «Северо-Кавказский федеральный университет», в качестве замечания отмечено: хотелось бы уточнить, почему для стабилизации наноэмульсий и липидных наночастиц использовались только неионогенные ПАВ (Tween 80 и Span 60). Для более полного восприятия информации, представленной автореферате, необходимо наличие схем строения мицелл НЭ и ТЛН. Способ представления информации на рисунках 4 и 5 некорректен: кривые, характеризующие 1-ый нагрев, близки по цветовой гамме к остальным кривым. В диссертации, размещённой на сайте РХТУ им. Менделеева, на рисунке 3.37 показана зависимость электрокинетического потенциала от концентрации ЦТАБ, при этом не объясняется, почему наблюдается перезарядка поверхности? В диссертации, размещённой на сайте РХТУ им. Менделеева, способ представления гистограмм распределения гидродинамических радиусов мицелл на рисунке 3.17 б, а также похожих рисунках, является трудно воспринимаемым. В автореферате в таблице 2 представлены температуры плавления компонентов НЭ и ТЛН, и не дано пояснение, почему в одной строке присутствует несколько значений температур плавления, а в другой - одна.

В отзыве доктора химических наук, **Горюнкова Алексея Анатольевича**, заведующего кафедрой физической химии химического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова, в качестве замечания отмечено, что табличное представление ряда результатов, вместо текстового перечисления упрощает их восприятие и анализ (напр., стр. 6-7 – размерные характеристики наночастиц и стабильность их дисперсий). Калориметрические методы обычно применяются для исследования термодинамических свойств объемных фаз. Однако для тонких пленок и наночастиц (тем более с ограниченной взаиморастворимостью) не всегда возможна однозначная интерпретация и отнесение наблюдаемых фазовых переходов. Есть ли независимые экспериментальные данные, позволяющие считать микрокалориметрию надежным методом для характеристики «фазового» состава наночастиц исследуемого состава и архитектуры? В Табл. 5 величины IC50 более показательнее было бы рассчитать на массу лекарственного средства, а не массу всего композита с неуказанной концентрацией активного компонента.

В отзыве кандидата химических наук, **Попова Виктора Сергеевича**, ведущего научного сотрудника, заведующего лабораторией квантовой фотосенсористики Московского физико-технического института в качестве замечания отмечено, что предложенные и исследованные диссертантом дисперсные системы имеют температуры фазового перехода в диапазоне 35-45°C и при этом сохраняют индивидуальность, что является востребованным для создания так называемых «phase change materials», применяемых для термостабилизации

космических аппаратов и в «умных» материалах для строительства. Однако, в автореферате диссертации не приведены данные о значениях энтальпий фазовых переходов полученных материалов, что является крайне важным для оценки перспективности их применения в указанном направлении.

На все замечания Мищенко Екатериной Валерьевной даны полные и исчерпывающие ответы.

Выбор официальных оппонентов обоснован их высокой компетентностью, которая подтверждена значительным количеством публикаций в области получения и исследования наноматериалов различной природы, и позволяет оценить научную и практическую значимость диссертации.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

**определены:** условия получения высокоустойчивых НЭ и дисперсий ТЛН с полярным и неполярным ядром и твердообразной оболочкой ПАВ с размером частиц менее 100 нм;

**определены:** составы высокоустойчивых липидных наночастиц для доставки лекарственных соединений;

**показано:** что при создании твердообразной оболочки на поверхности липидных наночастиц, они обладают долговременной устойчивостью. При образовании жидкообразного адсорбционного слоя НЭ и ТЛН неустойчивы;

**показано:** что полярность ядра в случае НЭ незначительно влияла на структуру капель дисперсной фаз, которые состояли из жидкого ядра из парафинового масла или олеиновой кислоты и твердообразной оболочки, образованной адсорбированными молекулами ПАВ;

**показано:** ТЛН были покрыты твердообразной оболочкой ПАВ, при этом ядро состояло из переохлажденного расплава стеариновой кислоты или твердообразного парафина;

**показано:** тимохинон преимущественно растворяется в липидном ядре НЭ и ТЛН, растворимость доксорубицина в ядре существенно ниже. При этом данные ЛС проявляют поверхностную активность и встраиваются в адсорбционный слой ПАВ на поверхности липидных наночастиц;

**продемонстрировано:** возможность инкапсулирования тимохинона и доксорубицина в липидные наночастицы и возможность их применения в качестве доставки лекарственных соединений;

**установлено:** НЭ из парафинового масла и ТЛН из стеариновой кислоты, проявляют низкую цитотоксичность. При загрузке липидных наночастиц доксорубицином и тимохинном их цитотоксичность резко возрастает, что делает их перспективными системами доставки данных ЛС;

**установлено:** НЭ из олеиновой кислоты, с инкапсулированным индометацином проявляют противовоспалительную активность.

Показана возможность практического использования разработанных составов липидных наночастиц в качестве систем доставки как липофильных, так и амфифильных лекарственных соединений.

**Оценка достоверности результатов исследования выявила:**

- экспериментальные данные получены с использованием современного аналитического оборудования с последующей статистической обработкой полученных результатов и анализом их воспроизводимости;

- выводы диссертации хорошо сформулированы, обоснованы и согласуются с современными научными представлениями о получении, строении и свойствах наноэмульсий и твердых липидных наночастиц.

Личный вклад соискателя состоит в разработке и планировании исследования, постановке цели и задач (совместно с научным руководителем), выполнении экспериментов, анализе и интерпретации результатов, формулировании выводов и подготовке публикаций.

По тематике, методам исследования, актуальности, предложенным диссертация соответствуют паспорту специальности научных работников 2.6.6. Нанотехнологии и наноматериалы в части 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, 3.2. Выявление влияния размерного фактора на функциональные свойства и качества наноматериалов и 3.3. Исследование фазовых равновесий и поверхностных явлений в наноматериалах.

По актуальности, новизне, практической значимости диссертация соответствует требованиям, установленным Положением о порядке присуждения ученых степеней в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева», утвержденном приказом ректора РХТУ им. Д.И. Менделеева № 1523 ст от 17.09.2021 г.

На заседании диссертационного совета РХТУ.2.6.03 РХТУ «30» августа 2023 года принято решение о присуждении ученой степени кандидата химических наук Мищенко Екатерины Валерьевны.

Присутствовало на заседании 12 членов диссертационного совета, в том числе в режиме видеоконференции 0,

в том числе докторов наук по научной специальности, отрасли науки рассматриваемой диссертации 7.

При проведении голосования члены диссертационного совета по вопросу присуждения ученой степени проголосовали:

Результаты тайного голосования:

«за» - 12

«против» - нет

«воздержались» - нет.

Проголосовали 0 членов диссертационного совета, присутствовавшие на заседании в режиме видеоконференции:

«за» - нет

«против» - нет

«воздержались» - нет.

**Итоги голосования:**

«за» - 12

«против» - нет

«воздержались» - нет.

**Зам. председателя  
диссертационного совета**



д.х.н., профессор Горбунова И. Ю.

**Ученый секретарь  
диссертационного совета**



к.х.н., доцент Мурадова А. Г.

Дата «30» августа 2023 г.