

«УТВЕРЖДАЮ»



Врио ректора РХТУ им. Д. И. Менделеева,
к.б.н., д.с.н. Савилов

23

»

июня

2023 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация на тему: «Разработка способов получения и изучение свойств липидных наночастиц для доставки лекарственных соединений» по научной специальности 2.6.6. Нанотехнологии и наноматериалы выполнена на кафедре наноматериалов и нанотехнологии РХТУ им. Д.И. Менделеева.

В процессе подготовки диссертации Мищенко Екатерина Валерьевна «22» апреля 1996 года рождения, обучается в аспирантуре с «01» сентября 2019 года по настоящее время.

Удостоверение о сдаче кандидатских экзаменов (справка об обучении (сроках обучения)) выдано РХТУ им. Д.И. Менделеева в 2023 году.

Научный руководитель – доктор химических наук по специальности 02.00.11, профессор кафедры наноматериалов и нанотехнологии РХТУ им. Д.И. Менделеева Королёва Марина Юрьевна.

По результатам рассмотрения диссертации на тему: «Разработка способов получения и изучение свойств липидных наночастиц для доставки лекарственных соединений» принято следующее заключение:

Актуальность темы диссертационной работы обусловлена разработкой биосовместимых, наноразмерных, универсальных систем доставки липофильных лекарственных соединений. Наноэмульсии и твёрдые липидные наночастицы интенсивно исследуются в последние десятилетия как перспективные средства доставки лекарственных соединений. Достоинством данных систем является их способность инкапсулировать в липидном ядре и доставлять плохо растворимые в воде липофильные биологически-активные вещества. При этом липидные наночастицы состоят из биосовместимых соединений, чтобы не вызывать побочных эффектов. Кроме того, они имеют достаточно длительный срок

4

хранения и быть устойчивой к перепадам температур. Размер капель дисперсной фазы наноэмульсий и твёрдых липидных наночастиц не превышает 100 нм, что способствует проникновению инкапсулированного ЛС через клеточные барьеры. Поэтому актуальной задачей является получение устойчивых к агрегации и седиментации наноэмульсий и дисперсий твёрдых липидных наночастиц, изучение структуры липидных наночастиц и фазовых переходов. Это позволит создать на их основе нанокапсулы, предназначенные для доставки ЛС, например, доксорубицина и тимохинона.

Научная новизна заключается в следующем:

- Установлены условия получения высокоустойчивых НЭ и дисперсий ТЛН с полярным и неполярным ядром и твердообразной оболочкой ПАВ с размером частиц менее 100 нм.
- Показано, что при образовании жидкообразного адсорбционного слоя при стабилизации смесью Tween 80 и Span 80 НЭ неустойчивы. На начальном этапе укрупнение капель дисперсной фазы из олеиновой кислоты (также, как и парафинового масла) происходит преимущественно из-за коалесценции, на последующих этапах протекает как коалесценция, так и оствальдово созревание.
- На основании данных термического анализа сделано предположение о строении капель дисперсной фазы НЭ и ТЛН, стабилизированных Tween 60 и Span 60. Капли НЭ состоят из жидкого ядра из парафинового масла или олеиновой кислоты и твердообразной оболочки, образованной адсорбированными молекулами ПАВ. ТЛН покрыты твердообразной оболочкой ПАВ, при этом ядро состоит из переохлажденного расплава стеариновой кислоты или твердообразного парафина.
- На основании анализа данных о поверхностной активности ЛС: доксорубицина и тимохинона и фазовых переходах в липидных наночастицах показано, что тимохинон преимущественно растворяется в липидном ядре, растворимость доксорубицина в ядре существенно ниже. При этом данные ЛС проявляют поверхностную активность и встраиваются в адсорбционный слой ПАВ на поверхности липидных наночастиц.
- Установлено, что ненагруженные НЭ из парафинового масла и ТЛН из стеариновой кислоты, стабилизированные Tween 60 и Span 60, проявляют

низкую цитотоксичность. При загрузке липидных наночастиц доксорубицином и тимохиноном их цитотоксичность резко возрастает, что делает их перспективными системами доставки данных ЛС.

Практическая ценность работы состоит в следующем:

- Разработаны составы и установлены условия получения высокоустойчивых НЭ и дисперсий ТЛН.
- Показана возможность инкапсулирования доксорубицина и тимохинона в липидные нано-частицы. Исследования *in vitro* продемонстрировали высокую цитотоксичность липидных наночастиц, загруженных доксорубицином и тимохиноном, что показывает перспективность их использования в качестве носителей для доставки противораковых ЛС.
- Исследования *in vivo* показали, что НЭ из олеиновой кислоты, стабилизированные смесью Tween 80, Span 80 и катионногенного ПАВ ЦТАБ или УР-16, с инкапсулированным индометацином обладают эффективным противоотечным действием и могут быть использованы в противовоспалительной терапии.

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

Основные положения диссертации получили полное отражение в 17 работах в научных журналах в сборниках трудов конференций, в том числе в 3 статьях в журналах, входящих в международные базы данных: Коллоидный журнал (WoS, Scopus), Journal of Colloid and Interface Science (WoS, Scopus), Nanotechnology (WoS, Scopus).

Результаты диссертации представлены на международных и всероссийских конференциях, в том числе на 33rd Conference of the European Colloid and Interface Society (Бельгия, 2019), на II Школе-конференции для молодых ученых «Супрамолекулярные стратегии в химии, биологии и ме-дицине: фундаментальные проблемы и перспективы» (с международным участием) (Казань, 2020), на XI и XII ежегодных конференциях Нанотехнологического общества России (Москва, 2020, 2021), на бизнес-форуме «С.Т.А.Р.Т.-2020» (Москва, 2020), на Международных конгрессах молодых ученых по химии и химической технологии «МКХТ- 2020, 2021, 2022», (Москва, 2020-2022), на

конференции «Актуальные аспекты химической технологии биологически активных веществ» (Москва, 2020), XV Всероссийской научно-технической конференции молодых ученых, специалистов и студентов вузов «Научно-практические проблемы в области химии и химических технологий» (Апатиты, 2021), на I и III конференци-ях Школы молодых ученых «Химия и технология биологически активных веществ для ме-дицины и фармации» (Москва, 2021, 2023).

Публикации по теме диссертации:

1. Koroleva M., Portnaya I., **Mischenko E.**, Abutbul–Ionita I., Kolik–Shmuel L., Danino D. Solid lipid nanoparticles and nanoemulsions with solid shell: Physical and thermal stability // *J. Colloid Interface Sci.* – 2022. – V. 610(3). – P. 61–69.
2. **Mishchenko E.V.**, Timofeeva E.E., Artamonov A.S., Portnaya I.B., Koroleva M.Y. Nanoemulsions and Nanocapsules with Oleic Acid // *Colloid J.* – 2022. – V.84. – P. 67–73.
3. Mirgorodskaya A.B., Koroleva M.Yu., Kushnazarova R.A., **Mishchenko E.V.**, Petrov K.A., Lenina O.A., Vyshtakalyuk A.B., Voloshina A.D., Zakharova L.Ya. Microemulsions and nanoemulsions modified with cationic surfactants for improving the solubility and therapeutic efficacy of loaded drug indomethacin / // *Nanotechnology.* – 2022. – V. 33. – 155103.
4. Koroleva M., **Mishchenko E.**, Sapach A., Kurbanova L., Gileva A., Markvichev E. Nanocapsules for anticancer drug delivery: preparation and in vitro evaluation // *Book of abstracts of 33rd Conf. of the Eur. Colloid and Interface Soc.* – 2019.– P. 159.
5. **Мищенко Е.В.**, Королёва М.Ю., Юртов Е.В. Изучение стабильности наноэмульсии, стабилизированных TWEEN 60 И SPAN 60 // *Сборник актуальные аспекты химической технологии биологически активных веществ.* – 2020. – Т.191. – С. 83–84.
6. **Мищенко Е.В.**, Паламарчук Н.П., Королёва М.Ю. Положительно и отрицательно заряженные твердые липидные частицы, как носители лекарственных веществ // *Сборник тезисов II школы–конференции для молодых ученых «Супрамолекулярные стратегии в химии, биологии и медицине: фундаментальные проблемы и перспективы»* – 2020. – С. 33.

7. **Mischenko E.**, Portnaya I., Danino D., Koroleva M. Thermal properties of solid lipid nanoparticles // Сборник тезисов II школы–конференции для молодых ученых «Супрамолекулярные стратегии в химии, биологии и медицине: фундаментальные проблемы и перспективы» – 2020. – С. 54.
8. **Мищенко Е.В.**, Кушназарова Р.А., Миргородская А.Б., Королёва М.Ю. Биосовместимые нано– и микроэмульсии, модифицированные добавками катионного ПАВ, в качестве носителей противовоспалительного препарата индометацин // Успехи в химии и химической технологии: сб. науч. тр. – 2020. – Т. 8 – С. 92–94.
9. **Мищенко Е.В.**, Королёва М.Ю., Юртов Е.В. Изучение стабильности твёрдых липидных наночастиц, образованных стеариновой кислотой // Сборник тезисов XI ежегодной конференции Нанотехнологического общества России. – 2020. – С. 47–49.
10. Артамонов А.С., Тимофеева Е.Е., **Мищенко Е.В.**, Королёва М.Ю. Исследование стабильности наноэмульсий на основе олеиновой кислоты, Tween 80 и Span 80 // Сборник тезисов XI ежегодной конференции Нанотехнологического общества России. – 2021. – С. 62–63.
11. Тимофеева Е.Е., Артамонов А.С., **Мищенко Е.В.**, Королёва М.Ю. Изучение стабильности наноэмульсий на основе олеиновой кислоты, стабилизированных смесью ПАВ– Tween 60 и Span 60 // Сборник тезисов XI ежегодной конференции Нанотехнологического общества России. – 2021. – С. 86–87.
12. **Мищенко Е.В.**, Гилёва А.М., Курбанова Л.А., Марквичева Е.А., Королёва М.Ю. Исследование свойств твёрдых липидных наночастиц на основе стеариновой кислоты // Тез. докл. Химия и технология биологически активных веществ для медицины и фармации. – 2021. – С. 61.
13. **Мищенко Е.В.**, Королёва М.Ю., Portnaya I., Danino D. Изучение фазовых переходов в наноэмульсиях и твердых липидных наночастицах методом дифференциальной сканирующей калориметрии // Успехи в химии и химической технологии: сб. науч. тр. – 2021. – Т. 35.– С. 38–40.
14. **Мищенко Е.В.**, Паламарчук Н.П., Королёва М.Ю., Inbal A.I., Danino D. Модификация твердых липидных наночастиц коллоидными частицами SiO₂ //

Успехи в химии и химической технологии: сб. науч. тр. – 2021. – Т. 35. – С. 41–43.

15. **Мищенко Е. В.**, Тимофеева Е. Е., Артамонов А. С., Королёва М. Ю. Изучение стабильности липидных наноэмульсий на основе олеиновой кислоты // XV Всероссийской научно–технической конференции молодых ученых, специалистов и студентов вузов «Научно–практические проблемы в области химии и химических технологий». – 2021. – Т. 11. – С. 174–176.

16. **Мищенко Е.В.**, Данилова Ю.А., Буянова Д.А., Королёва М.Ю. Изучение влияния ионогенных пав на размер и ζ -потенциал наночастиц парафина // Успехи в химии и химической технологии: сб. науч. тр. – 2022. – Т. 36– С. 138–140.

17. **Мищенко Е.В.**, Агамова Д. Д., Королёва М.Ю. Изучение влияния сезамола на размер липидных частиц // Тез. докл. Химия и технология биологически активных веществ для медицины и фармации. – 2023. – С. 50.

По тематике, методам исследования, предложенным новым научным положениям диссертация соответствует 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. Автореферат отражает основное содержание диссертации.

Диссертация Мищенко Екатерины Валерьевны является завершённой 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 Мищенко Екатерине Валерьевне; 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 учреждении высшего образования «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева», предъявляемым к подобным работам, диссертация на тему: «Разработка способов получения и изучение свойств липидных наночастиц для доставки лекарственных соединений» рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 2.6.6. «Нанотехнологии и наноматериалы».

Диссертация рассмотрена на заседании наноматериалов и нанотехнологии РХТУ им. Д.И. Менделеева состоявшемся от «15» июня 2023 г. протокол № 19. В обсуждении приняли участие: и.о. зав. каф., д.х.н., проф. Королёва М.Ю., проф., д.ф.-м.н. Филиппов М.Н., доцент, д.х.н. Мурашова Н.М., доцент, к.х.н. Мурадова А.Г., ст. преподаватель Шарапаев А.И., ассистент Широких А.Д., зав. лаб. Кулиева Л.Э., вед. инж. Степанова У.А. Принимало участие в голосовании 4 человек. Результаты голосования: «За» - 4 человек, «Против» - 0 человек, воздержались - 0 человек, протокол № 19 от «15» июня 2023 г.

Председатель заседания
доцент, д.х.н.

Н.М. Мурашова

Секретарь заседания
ассистент

А.Д. Широких.

ПРОТОКОЛ

заседания кафедры наноматериалов и нанотехнологии РХТУ им. Д.И. Менделеева
от «15» июня 2023 г. № 19

Присутствовали: и.о. зав. каф., д.х.н., проф. Королёва М.Ю., проф., д.ф.-м.н. Филиппов М.Н., доцент, д.х.н. Мурашова Н.М., доцент, к.х.н. Мурадова А.Г., ст. преподаватель Шарапаев А.И., ассистент Широких А.Д., зав. лаб. Кулиева Л.Э., вед. инж. Степанова У.А.

Всего присутствовало: 8 человек.

ПОВЕСТКА ДНЯ

Предварительное рассмотрение диссертационной работы аспиранты Мищенко Екатерины Валерьевны на тему: «Разработка способов получения и изучение свойств липидных наночастиц для доставки лекарственных соединений».

Работа выполнена на кафедре наноматериалов и нанотехнологии РХТУ им. Д.И. Менделеева.

Тема диссертационной работы Мищенко Екатерины Валерьевны и научный руководитель Королёва М.Ю. утверждены на заседании Ученого совета РХТУ им. Д.И. Менделеева факультета Института материалов современной энергетики и нанотехнологий (протокол № № 1 от 2.10.2019).

СЛУШАЛИ:

Сообщение Мищенко Екатерины Валерьевны, изложившего основное содержание своей диссертационной работы.

Мищенко Екатерине Валерьевне были заданы следующие вопросы:

Мурашова Н.М. «Чем обоснован выбор тимохинона?»

«Чем обоснован выбор парафина, и возможно ли использование данных систем при введении носителя в кровь?»

«Был ли исследован гемолиз?»

«Возможно стоит подумать об изменении названия диссертации без слов «разработка»

Мурадова А.Г. «Для каких путей введения и каких конкретно типов рака подходят Ваши системы?»

«Адресная доставка была актуальной проблемой более 20 лет назад. Насколько реально продвинулись исследования в этой области?»

Шарапаев А.И. «Используются ли подобные липидные системы в медицинской практике?»

«Где были опубликованы приведенные статьи? Какой был Ваш личный вклад в эту работу?»

Широких А.Д. «Что является количественным критерием устойчивости систем?»

В обсуждении приняли участие: и.о. зав. каф., д.х.н., проф. Королёва М.Ю., проф., д.ф.-м.н. Филиппов М.Н., доцент, д.х.н. Мурашова Н.М., доцент, к.х.н. Мурадова А.Г.

ПОСТАНОВИЛИ:

Заслушав и обсудив диссертационную работу Мищенко Екатерины Валерьевны, принять следующее заключение.

Председатель заседания
доцент, д.х.н.



Н.М. Мурашова

Секретарь заседания
ассистент



А.Д. Широких.