

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора физико-математических наук, профессора

Малкина Александра Яковлевича

на диссертационную работу Широких Анастасии Дмитриевны «Липидные наночастицы как средства доставки биологически активных соединений», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 2.6.6 Нанотехнология и наноматериалы

Диссертация А.Д. Широких посвящена изучению принципиальной возможности использования наноразмерных липидных структур как носителей биологически активных (в частности, лекарственных) соединений. Эта тема весьма актуальна, поскольку развитие так называемой таргет-терапии является ведущим направлением современного подхода к лечению тяжелых заболеваний, реализация которого основана на достижениях современной химии, в частности коллоидной химии и физико-химии наноструктурных образований, и включает в себя необходимость тонких химических взаимодействий. Выбор же в качестве основного объекта исследований является достаточно оригинальным и перспективным. Поэтому общее направление исследований и поставленные в нем задачи следует считать **актуальными** и по своей методологической постановке отвечающими современному уровню исследований в области нанотехнологии и создании наноматериалов, ориентированных на применение в современной высокотехнологичной медицине.

Как известно, при практическом применении липидных наночастиц возникают принципиальные трудности, такие как недостаточная биодоступность, токсичность, ограниченная кинетическая устойчивость, ограниченный срок хранения. Решение именно этих проблем составляет сущностное содержание рецензируемой диссертации.

В постановке задач, которые будут рассмотрены в диссертации, дается вполне конкретная и очевидная формулировка этих проблем, которые можно разделить на следующие позиции.

- получение липидных наночастиц заданного состава и оценка устойчивости их дисперсий в зависимости от состава и условий получения и обработки;

- определение токсичности и биологической доступности при введении в носители определенных биологически активных компонентов.

Структура рецензируемой диссертации вполне традиционна.

Во введении сформулирована постановка работы и основные научные задачи, которые будут рассмотрены в диссертации.

Диссертация построена по традиционной схеме, включающей введение, литературный обзор, главу, посвященную методическим вопросам, основную главу, в которой изложены экспериментальные результаты и дается их обсуждение, заключение и список литературы. Всего 231 страница

Литературный обзор, содержащий 341 ссылку, посвящен липидам, их составу, строению, областям применения и т.п. Это вполне содержательный текст, в полной мере охвативший все аспекты, относящиеся к этим веществам. В сущности, это отдельная огромная работа, которая может быть опубликована как самостоятельная статья – обзор.

Вторая глава достаточно полно и вполне квалифицированно описывает все использованные методические приемы, характерные для коллоидной химии и анализа нанометровых структур. Особенно существенно, что в дополнение к этим методам автор включила в работу микропланшетный метод исследования влияния облучения на бактериальную активность в наноэмульсиях, что делает выполненную работу логически законченной.

Основной интерес, конечно, представляет Глава 3, в которой содержатся полученные экспериментальные результаты и их обсуждение.

В сущности, в работе есть две взаимосвязанные группы результатов. Первая группа – это классические коллоидные исследования дисперсий.

Вторая группа – это эксперименты, относящиеся к целевой задаче работы – получению материалов для конкретных медико-фармакологических применений.

Мне представляется, что в сочетании этих двух подходов состоит основное достоинство рассматриваемой диссертации.

Что касается коллоидно-ориентированных исследований наноэмульсий, то здесь получены следующие результаты, представляющие серьезный научный интерес. Это, во-первых, систематические исследования температурно-зависимых условий инверсии фаз систем с различным соотношением компонентов. Эта часть работы выполнена на хорошем уровне и полученные результаты не вызывают сомнений. Во-вторых, это исследование влияния состава дисперсных систем на агрегативную и седиментационную устойчивость. Это очень большой раздел работы, выполненный вполне качественно. Автор убедительно показал, что полученные материалы обладают требуемыми структурно-коллоидными характеристиками, что предопределяет возможность их практического применения в рамках заявленной цели.

Эксперименты, направленные на оценку возможности практического использования полученных систем, включали изучение эффективности стерилизации образцов, в которых имела реальная бактериологическая нагрузка с непрерывным анализом кинетики изменения микробиологической нагрузки микропланшетным методом путем измерения оптической плотности. Также было показано, что инкорпорирование активных соединений в липидные наночастицы позволяет решать проблему низкой биодоступности липофильных лекарственных и биологически активных веществ, что существенно важно для предполагаемого практического применения результатов работы. Вообще биохимическая часть рецензируемой работе играет важную и естественную роль, что является ее сильной стороной, выгодно отличающей эту работу от многих исследований такого направления,

которые ограничиваются собственно коллоидно-химическими исследованиями.

Не могу не остановиться на некоторых вопросах и замечаниях, которые возникают при чтении диссертации.

Вопросы и замечания:

1. Выбор биологически активных компонентов. В качестве таковых в диссертации выбраны астаксантин и лютеин. Применение липидов здесь довольно очевидно и представляет определенный практический интерес, поскольку эти соединения имеют коммерческую привлекательность и используются в медико-фармакологической практике. Ограничиваются ли этим возможности липидов исследованного состава? Может ли развиваемый подход быть использован для более ответственных случаев таргет-терапии при адресной доставке лекарств при лечении онкологических заболеваний?

2. Поскольку известны различные способы адресной доставки лекарств, в литературном обзоре был бы уместно сравнить их с липидами и оценить их преимущества.

3. Почему получается бимодальное распределение частиц, это недостаток методики или, наоборот, положительный фактор?

4. Общий вопрос – как вообще влияет переход в наноразмерную область на полученные результаты, например, на температуру инверсии фаз?

5. Важным аспектом образующихся структур носитель-гость является их межмолекулярное взаимодействие. Этот вопрос в диссертации рассмотрен недостаточно. Можно порекомендовать использовать для этой цели такой чувствительный метод как рентгеновскую фотоэлектронную спектроскопию.

6. Меня несколько смущает примененный метод стерилизации, основанный на использовании рентгеновского облучения. Не слишком ли сильное воздействие? Может быть, более корректно было бы использовать стандартный автоклавный метод или УФ-облучение?

7. Пожелание – перейти к следующему этапу и апробировать полученные результаты в реальной медицинской практике в сотрудничестве с соответствующей медицинской организацией.

Эти замечания никоим образом не влияют на общую положительную квалификационную оценку диссертации.

В целом следует признать, что рецензируемая диссертация является законченным полноценным исследованием, выполненным на достаточно высоком уровне, отвечающим современным задачам в рассматриваемой области. Полученные результаты **достоверны** и основаны на использовании современных экспериментальных методов. Постановка работы и полученные результаты актуальны и имеют практическое значение. Они отвечают задачам, сформулированным в Стратегии НТР РФ, относящимся к развитию современной персонализированной высокотехнологичной медицины.

Автореферат вполне адекватен представленной диссертации и достаточно точно и полно отражает ее содержание.

Результаты исследования имеют **научную новизну** и несомненную **практическую значимость**. Результаты диссертации опубликованы в 29 работах, в том числе в 3 статьях в ведущих рецензируемых научных журналах, индексируемых в системах цитирования Web of Science и Scopus, 26 публикациях в материалах всероссийских и международных конференций, форумов, конгрессов.

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 и

