

УТВЕРЖДАЮ

Врио директора Федерального
государственного бюджетного учреждения
науки Ордена Ленина и Ордена
Октябрьской Революции Института
геохимии и аналитической химии им.
В.И. Вернадского Российской академии
наук (ГЕОХИ РАН)

Чл.-корр. РАН Хамизов Руслан Хажсетович



2025 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного учреждения науки Ордена
Ленина и Ордена Октябрьской Революции Института геохимии и
аналитической химии им. В.И. Вернадского Российской академии наук
(ГЕОХИ РАН)

о диссертации Широких Анастасии Дмитриевны на тему «Липидные
наночастицы как средства доставки биологически активных соединений»,
представленной на соискание учёной степени кандидата химических наук по
специальности 2.6.6. Нанотехнологии и наноматериалы

Актуальность темы диссертационного исследования

Для повышения биологической доступности липофильных активных соединений в качестве их носителей могут быть использованы липидные наночастицы различного состава на основе биосовместимых и биоразлагаемых компонентов. Однако широкое распространение данных частиц в медицинской практике ограничивается их термодинамической нестабильностью и недостаточным исследованием влияния различных факторов и технологических операций на их свойства.

Таким образом, представленная диссертация посвящена актуальной проблеме изучения низкоэнергетического и эффективного способа получения

кинетически устойчивых дисперсий липидных частиц из биосовместимых и биоразлагаемых компонентов, увеличения их срока хранения и возможности внесения в их состав лекарственных и биологически активных соединений для повышения эффективности их воздействия.

Структура, объём, содержание и апробация работы

Диссертационная работа Широких А.Д. состоит из введения, обзора литературы, методической части, части с результатами и их обсуждением, заключения и списка использованных источников. Материалы диссертации изложены на 236 страницах, включая 71 рисунок, 26 таблиц и список используемых источников из 341 наименований.

Введение содержит описание актуальности темы диссертации, цель и задачи исследования, методологию и методы исследования, положения, выносимые на защиту, сформулированные научную новизну, теоретическую и практическую значимость работы, подтверждение достоверности полученных результатов и сведения о личном вкладе автора.

Обзор литературы содержит информацию об исследованных на сегодняшний день видах липидных наночастиц различного состава, их структуре и свойствах, устойчивости дисперсий в зависимости от различных факторов, методах их стабилизации, способах их получения, обработки и применения.

В методической части диссертации представлены реактивы, методики получения, обработки и исследования дисперсий липидных наночастиц (описаны методы динамического светорассеяния, просвечивающей электронной микроскопии, лазерной доплеровской велосиметрии, дифференциальной сканирующей калориметрии, инфракрасной спектроскопии). Использование широкого набора взаимодополняющих методов и повторяемость результатов экспериментов подтверждает достоверность полученных автором данных.

Экспериментальная часть диссертации посвящена исследованию влияния состава и условий получения липидных наночастиц на их структуру, размер, устойчивость их дисперсий, потенциальной возможности их практического применения.

Так, для установления оптимальных условий получения дисперсий липидных наночастиц были определены кондуктометрическим методом температуры инверсии фаз (85-95 °C) в системах с липидными наночастицами со стеариновой кислотой, углеводородным маслом и парафином. Было показано, что все изучаемые липидные наночастицы обладали сферической формой, а их средний диаметр был не более 70 нм. При этом распределение дисперсий наночастиц по размерам было бимодальным, а второй пик на гистограммах распределения наночастиц по размерам в диапазоне 200-300 нм соответствовал их агрегатам, доля которых была невысокой (не более 10 об.%). Продemonстрировано, что полученные дисперсии липидных наночастиц на основе парафина, углеводородного масла и стеариновой кислоты обладали агрегативной и седиментационной устойчивостью в течение не менее, чем 30 суток.

Были изучены термические характеристики полученных дисперсий липидных наночастиц для установления их внутренней структуры. На основании расчетов степеней кристалличности и микрофотографий, полученных с использованием просвечивающего электронного микроскопа, была установлена структура липидных наночастиц в зависимости от их состава. В случае смеси стеариновой кислоты и углеводородного масла предположительно образовывалась структура, обогащенная стеариновой кислотой ближе к поверхности липидных наночастиц, разупорядоченной из-за встраивания углеводородного масла. При смешении стеариновой кислоты и парафина также наблюдалось разупорядочивание кристаллической решетки стеариновой кислоты и формирование структуры с неполярным липидным ядром и фазой, обогащенной стеариновой кислотой ближе к поверхности частиц. При использовании смеси углеводородного масла и парафина

наблюдалось разделение фаз, обогащенных парафином и углеводородным маслом, соответственно.

Дополнительно было продемонстрировано, что для эффективного увеличения срока хранения полученных дисперсий наночастиц вплоть до 6 месяцев они могут быть подвержены лиофилизации (сублимационной сушке). Также автором показано, что липидные наночастицы могут быть успешно подвергнуты стерилизации ионизирующим излучением с достижением стерильности системы относительно грамположительных бактерий *Staphylococcus aureus* и грамотрицательных *Escherichia Coli*, что дополнительно подтверждает возможность практического применения данных наночастиц в областях медицины, где необходимо использование стерильных компонентов. Установлено, что полученные дисперсии липидных наночастиц могут быть безопасными и эффективными носителями таких липофильных активных соединений, как астаксантин, лютеин, куркумин, и повысить их биодоступность при инкапсулировании.

В заключительной части работы сформулированы обоснованные выводы по работе, полностью отражающие полученные результаты.

Список использованных источников оформлен в соответствии с необходимыми требованиями.

По теме диссертационной работы Широких А.Д. в соавторстве с коллегами опубликовано 29 печатных работ, в том числе 3 статьи в рецензируемых научных журналах, индексируемых в международных базах данных Web of Science и Scopus. Об апробации результатов свидетельствуют тезисы 26 докладов в материалах всероссийских и международных конференций, форумов и конгрессов.

Автореферат полностью отражает основное содержание диссертации.

Научная новизна исследования и полученных результатов

Научная новизна проведенного исследования состоит в установлении условий получения дисперсий липидных наночастиц размером менее 100 нм

на основе различных типов липидов (стеариновой кислоты, углеводородного масла, парафина) с использованием метода температурной инверсии фаз.

Автором установлены закономерности влияния исходного компонентного состава на размер, морфологию и структуру липидных наночастиц, агрегативную и седиментационную устойчивость их дисперсий. На основе совокупности данных просвечивающей электронной микроскопии и дифференциальной сканирующей калориметрии предложена внутренняя структура получаемых наночастиц.

Показано, что при воздействии ионизирующего излучения с дозой до 25 кГр на липидные наночастицы не происходит изменений молекулярной структуры компонентов и дисперсности, снижения агрегативной и седиментационной устойчивости дисперсий.

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.

Практическая значимость диссертации

Значимым с точки зрения потенциального практического применения в представленной работе является то, что установлен срок сохранения агрегативной и седиментационной устойчивости водных дисперсий липидных наночастиц более 30 суток.

Показана возможность лиофилизации липидных наночастиц со стеариновой кислотой и углеводородным маслом без снижения их дисперсности при последующем редиспергировании для продления потенциального срока их хранения свыше 4-6 месяцев.

Показано, что стерилизация липидных наночастиц может проводиться при воздействии ионизирующего излучения с дозой, не превышающей 15 кГр. При этом доза, достаточная для обеспечения необходимого уровня стерильности, составляла от 15 до 25 кГр по отношению к грамположительным бактериям *Staphylococcus aureus* и от 5 до 25 кГр по отношению к грамотрицательным бактериям *Escherichia Coli*.

Показана возможность введения в состав дисперсий липидных наночастиц различных активных соединений (стеарата иттрия, астаксантина, лютеина, куркумина).

Вышеизложенное позволяет предположить, что исследуемые липидные наночастицы могут быть использованы в качестве носителей радиофармацевтических препаратов, в присутствии которых будет происходить пролонгированное поддержание стерильности медицинских препаратов, содержащих наноэмульсии, твердые липидные наночастицы и наноструктурированные липидные частицы. Также полученные наночастицы могут быть рекомендованы к использованию в качестве эффективных носителей липофильных биологически активных и лекарственных соединений в области косметологии, дерматологии и косметологии.

Замечания по диссертации

1. С использованием метода температурной инверсии фаз в работе получен ряд устойчивых к агрегации и седиментации дисперсий липидных наночастиц, которые могут быть носителями биологически активных соединений. Желательно было провести более подробное сравнение полученных дисперсий с известными ранее и наглядно показать их преимущества и возможные недостатки.
2. Некоторые положения, отраженные в разделе «Научная новизна», например, сведения о минимальных дозах излучения, необходимых для стерилизации липидных наночастиц или системах, обеспечивающих

наибольшую эффективность восстановления скорости кровотока, скорее относятся к практической значимости работы.

3. Практически во всех таблицах значения величин приведены с доверительными интервалами, однако при этом не указано, для какого числа измерений и какой доверительной вероятности они рассчитаны. Иногда результаты приведены с излишним числом значащих цифр, в частности, в таблице 3.10. Например, вместо « $35,3 \pm 3,2$ » следовало бы указать « 35 ± 3 ».
4. В пункте 6 Заключение было бы разумнее указать не минимальные дозы излучения, достаточные для стерилизации наночастиц, а интервалы значений, которые целесообразно использовать.

Заключение

Необходимо отметить, что представленные выше замечания носят дискуссионный или рекомендательный характер и не снижают положительной оценки рассматриваемой работы.

Диссертация Широких А.Д. «Липидные наночастицы как средства доставки биологически активных соединений» представляет собой самостоятельную завершённую научно-квалификационную работу и соответствует паспорту специальности 2.6.6. Нанотехнологии и наноматериалы в части:

- п. 3.1. Экспериментальные исследования процессов получения и технологии наноматериалов, формирования структур 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.

Диссертация Широких А.Д. по своим тематике, актуальности, научной новизне, практической значимости, объёму и оформлению полностью

соответствует требованиям Положения о порядке присуждения учёных степеней в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева», утверждённого приказом и.о. ректора РХТУ им. Д.И. Менделеева № 103 ОД от 14.09.2023 г., а ее автор Широких Анастасия Дмитриевна заслуживает присуждения степени кандидата химических наук по специальности 2.6.6. Нанотехнологии и наноматериалы.

Диссертацию, автореферат и отзыв обсуждали на объединенном семинаре лаборатории исследования и анализа веществ и материалов, лаборатории концентрирования и лаборатории геохимии наночастиц Федерального государственного бюджетного учреждения науки Ордена Ленина и Ордена Октябрьской Революции Института геохимии и аналитической химии им. В.И. Вернадского Российской академии наук (ГЕОХИ РАН), протокол № 1 от 26 июня 2025 г.

Зав. Лабораторией исследования и анализа веществ и материалов
Федерального государственного бюджетного учреждения науки Ордена
Ленина и Ордена Октябрьской Революции Института геохимии и
аналитической химии им. В.И. Вернадского Российской академии наук
(ГЕОХИ РАН)

чл.-корр. РАН



Колотов Владимир Пантелеймонович

«09» 09 2025 г.

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Ордена Ленина
и Ордена Октябрьской Революции Институт геохимии и аналитической
химии им. В.И. Вернадского Российской академии наук (ГЕОХИ РАН)

Адрес: 119991 Москва, ул. Косыгина, 19

Интернет-сайт организации: <http://portal.geokhi.ru/>

E-mail: kolotov@geokhi.ru

Раб.тел.: 8-499-137-04-86