

## УТВЕРЖДАЮ

Проректор по научно-исследовательской  
работе ФГАОУ ВО Первый МГМУ  
им. И.М.Сеченова Минздрава России  
(Сеченовский Университет)  
кандидат медицинских наук, доцент

Бутнару Д.В.

2021 г.



## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

**ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский  
университет имени И. М. Сеченова Минздрава России  
(Сеченовский Университет)**

на основании решения заседания кафедры фармацевтической технологии  
Института фармации имени А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО Первый Московский  
государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава  
России (Сеченовский Университет).

Диссертация «Получение наноструктурированных частиц для  
управляемой доставки и высвобождения действующего вещества для  
фотодинамической терапии» выполнена на кафедре фармацевтической  
технологии Института фармации имени А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО Первый  
МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Мирошкина Анастасия Максимовна, 1995 года рождения, гражданство  
РФ, окончила ФГАО ВО Первый МГМУ им И.М. Сеченова Минздрава России  
(Сеченовский университет) в 2018 году по направлению/по специальности  
«Фармация».

В 2018 году зачислена в число аспирантов 1-ого курса на очную форму обучения по основной профессиональной образовательной программе высшего образования программе подготовки научно-педагогических кадров в аспирантуре по специальности 14.04.01 – Технология получения лекарств. Отчислена из аспирантуры в 2021 году в связи с окончанием обучения.

Справка о сдаче кандидатских экзаменов № 1313/Ао от 22 июля 2021 г. выдана ФГАО ВО Первый МГМУ им И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

С 2021 года работает в должности младшего специалиста по регистрации ЛС в фармацевтической компании Boehringer Ingelheim - по настоящее время.

**Научный руководитель/научный консультант:**

Научный руководитель: доктор фармацевтических наук, профессор, заведующий кафедрой фармацевтической технологии Института Фармации им А.П. Нелюбина Краснюк Иван Иванович

Научный консультант: кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории клинической иммунологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Кречетов Сергей Петрович

Текст диссертации был проверен в системе «Антиплагиат» и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

По итогам обсуждения диссертационного исследования «Получение наноструктурированных частиц для управляемой доставки и высвобождения действующего вещества для фотодинамической терапии», представленного на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.01 – Технология получения лекарств, принято следующее заключение:

• **Оценка выполненной соискателем работы**

Диссертационная работа Мирошкиной А.М. на тему: «Получение наноструктурированных частиц для управляемой доставки и высвобождения действующего вещества для фотодинамической терапии» на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.01 – Технология получения лекарств является законченной научно-квалификационной

работой, полностью соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, и представляет собой законченное, самостоятельное исследование.

- **Актуальность темы диссертационного исследования**

Химиотерапия широко используется при лечении онкологических заболеваний как в качестве основного метода лечения, так и в качестве адъювантной терапии, одновременно интенсивно ведутся работы по созданию систем доставки на основе микро- и наночастиц, которые позволили бы повысить эффективность действия на опухоли как новых химиотерапевтических агентов, так и уже используемых при лечении рака. При накоплении в опухоли микрочастиц, содержащих химиотерапевтические агенты, не только увеличивается местное воздействие химиотерапевтических агентов на молекулярные мишени, но и уменьшается нежелательное отрицательное системное действие химиотерапии.

Актуальность использования в качестве химиотерапевтических агентов фотосенсибилизаторов позволяет уменьшить системное побочное действие химиотерапии за счет получения сильного местного фотодинамического цитотоксического действия при облучении опухоли светом определённой длины волны. Местное применение описанной процедуры фотодинамической терапии уменьшает побочные системные эффекты при введении фотосенсибилизатора в системный кровоток: в частности, проявления нежелательного фотодинамического эффекта фотосенсибилизатора на открытых участках кожи на свету.

Включение фотосенсибилизатора в состав микрочастиц позволяет не только повысить эффективность фотодинамической терапии, но и, в дополнение к описанным выше общим преимуществам использования микрочастиц в качестве систем доставки химиотерапевтических агентов наличие у фотосенсибилизатора собственной флуоресценции позволяет визуализировать частицы с этими веществами в тканях организма.

До недавнего времени оставался открытым вопрос о контролируемой доставке микроносителя и лекарственного вещества в опухолевые ткани. Разработка новых методов доставки с помощью магнитного нацеливания

способствует увеличению эффективности терапии онкологий и снижению побочных эффектов касаясь повреждения здоровых органов и тканей. Еще одним важным свойством магнитных наночастиц является возможность осуществлять их локальный нагрев высокочастотным магнитным полем для инициации высвобождения действующего вещества или для проведения магнитной гипертермии, а также возможность визуализировать их методами магнитной резонансной томографии.

• **Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации**

Автору принадлежит ведущая роль в выборе темы исследования, постановке цели и задач работы; планировании и реализации исследования; обработке данных, их обобщение и систематизации; формулировке общих выводов; подготовке статей к публикации; написании глав диссертационной работы. Лично автором разработаны методы получения наноструктурированных микрочастиц, наработаны серии частиц для изучения их физико-химических, фотодинамических и цитотоксических свойств.

• **Степень достоверности результатов проведенных исследований**

Высокий уровень достоверности результатов работы подтверждается достаточным объемом экспериментальных данных, использованием высокотехнологического оборудования, адекватных современных методов и критериев статистической обработки данных.

• **Научная новизна результатов проведенных исследований**

На основании проведенных теоретических и экспериментальных результатов исследований были разработаны методы получения микрочастиц с инкапсулированным фотосенсибилизатором с помощью множественной эмульсии вода/в масле/в воде, вода/в масле/в масле и множественной дисперсии твердое/в масле/в воде.

Были изучены физико-химические свойства полученных микрочастиц, доказано проявление такими частицами фотодинамических свойств.

Теоретически и экспериментально обосновано применение таких микрочастиц в качестве терапевтических агентов для фотодинамической терапии опухолей.

Проведена оценка цитотоксичности на культуре клеток, изучен профиль высвобождения фотосенсибилизатора из полимерной матрицы микрочастиц, доказана возможность использования таких частиц в качестве лекарственного средства пролонгированного действия.

- **Практическая значимость проведенных исследований**

Полученные результаты способствуют совершенствованию деятельности производства лекарственных средств. На основе комплексных экспериментальных исследований разработаны и усовершенствованы методы получения микрочастиц с инкапсулированным в них фотосенсибилизатором радахлорином, в качестве действующего вещества.

Доказана эффективность таких частиц в качестве терапевтических агентов для фотодинамической терапии, оценена цитотоксичность на культуре клеток. Изучен профиль высвобождения из микрочастиц действующего вещества, оценено использование таких микрочастиц в качестве лекарственного средства пролонгированной формы.

Результаты полученных исследований рекомендованы к использованию в учебном процессе кафедры фармацевтической технологии Института Фармации им А.П. Нелюбина по направлению подготовки кадров высшей квалификации по специальности 33.05.01 Фармация при изучении дисциплины частная и общая фармацевтическая технология.

- **Ценность научных работ соискателя ученой степени**

Проведенные исследования позволили разработать методы получения полимерных микрочастиц с инкапсулированным в них фотосенсибилизатором радахлорином методами множественной эмульсии и множественной дисперсии для фотодинамической терапии опухолей, которые могут быть масштабированы для дальнейшей разработки оптимальной лекарственной формы и проведения доклинических исследований.

- **Внедрение результатов диссертационного исследования в практику**

Результаты исследования внедрены в учебный процесс и научную деятельность кафедры фармацевтической технологии Института фармации имени А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова

Минздрава России (Сеченовский Университет), для обучения студентов при изучении дисциплины частная и общая фармацевтическая технология по направлению подготовки 33.05.01 Фармация.

- **Научная специальность, которой соответствует диссертация**

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 14.04.01 – технология получения лекарств.

- **Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем**

По результатам исследования автором опубликовано 8 работ, в том числе 3 статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук (из них 1 статья в зарубежном научном издании, индексируемом Scopus, WoS и др., 2 статьи в российских научных изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России), 5 публикаций в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций.

Статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России (не менее 2):

1) S.P. Krechetov, A.M. Miroshkina, M.N. Yakovtseva, E.N. Mochalova, A.V. Babenyshev, I.V. Maslov, A.A. Loshkarev, I.I. Krasnyuk // Radachlorin-containing Microparticles for Photodynamic Therapy / Advanced Pharmaceutical Bulletin – 2021. – V. 11, № 3. – P. 458–468

2) Мирошкина А.М., Кречетов С.П., Соловьева Н.Л., Краснюк И.И. // Включение фотосенсибилизатора радахлорина в полимерные микрочастицы как перспективное направление улучшения его эффективности при фотодинамической терапии опухолей / Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2021. – Т. 24, № 2. – С. 9–14

3) Мирошкина А.М., Кречетов С.П., Соловьева Н.Л., Краснюк И.И. // Разработка полимерных микрочастиц с радахлорином и оценка перспектив их использования в фотодинамической терапии / Российский биотерапевтический журнал. – 2021. – Т.20, № 3. – С. 47–55

в иных изданиях:

1) Мирошкина А.М. Разработка микрочастиц с высвобождением действующего вещества для фотодинамической терапии // Материалы XVIII Научной конференции молодых ученых молодых ученых и специалистов ФГБОУ ВО СОГМА Минздрава России с международным участием «Молодые ученые – медицине». – Владикавказ, 2019. – С. 123-124

2) Мирошкина А.М., Кречетов С.П. Разработка частиц с радахлорином для фотодинамической терапии // Материалы V Петербургского международного онкологического форума «Белые ночи 2019». – Санкт-Петербург, 2019. – С. 40

3) Мирошкина А.М. // Разработка наноструктурированных микрочастиц с радахлорином для фотодинамической терапии опухолей и определение цитотоксичности действующего вещества / Сборник материалов VIII международного молодежного медицинского конгресса «Санкт-Петербургские научные чтения-2019». – Санкт-Петербург, 2019. – С. 335

4) Мирошкина А.М., Яковцева М.Н., Мочалова Е.Н., Бабёнышев А.В. // Биосовместимые полимерные микрочастицы с радахлорином для фотодинамической терапии / Сборник тезисов XV Международной Пироговской научной медицинской конференции студентов и молодых ученых. – Москва, 2020. – С. 124-125

5) Мирошкина А.М., Кречетов С.П., Яковцева М.Н., Бабёнышев А.В., Краснюк И.И // Разработка наноструктурированных полимерных микрочастиц с радахлорином в качестве комплексной системы доставки для фотодинамической терапии / Материалы Международного форума «Биотехнология: состояние и перспективы развития». – Москва, 2020. – С. 160-161

**Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на научных конференциях:**

1) XVIII Научная конференция молодых ученых и специалистов ФГБОУ ВО СОГМА Минздрава России с международным участием «Молодые ученые – медицине» (24.05.2019, г. Владикавказ)

- 2) V Петербургский Международный онкологический форум «Белые ночи» (20-23.06.2019, г. Санкт-Петербург)
- 3) VIII Международный Молодежный Медицинский конгресс «Санкт-Петербургские научные чтения-2019» (4-6.12.2019, г. Санкт-Петербург)
- 4) XV Международная Пироговская научная медицинская конференция студентов и молодых ученых (19.03.2020, г. Москва)
- 5) Международный форум «Биотехнология: состояние и перспективы развития» (28-30.10.2020, г. Москва)

Диссертация соответствует требованиям п. 19 Положения о присуждении ученых степеней ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом от 31.01.2020 г. № 0094/Р, и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

Первичная документация проверена и соответствует материалам, включенным в диссертацию.

### **Заключение**

Диссертационная работа Мирошкиной Анастасии Максимовны «Получение наноструктурированных частиц для управляемой доставки и высвобождения действующего вещества для фотодинамической терапии» рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.01 технология получения лекарств.



Заключение принято на заседании кафедры фармацевтической технологии Института Фармации им А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет).

Присутствовало на заседании 20 чел.

Результаты голосования: «за» – 20 чел., «против» – 0 чел., «воздержалось» – 0 чел., протокол № 4 от 19 ноября 2021 г.

**Председательствующий на заседании**

кандидат фармацевтических наук, доцент  
кафедры фармацевтической технологии  
заместитель директора,  
руководитель образовательного департамента  
Института фармации имени А.П. Нелюбина  
ФГАОУ ВО Первый МГМУ  
имени И.М. Сеченова Минздрава России  
(Сеченовский университет)



---

Л.А. Король