

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА

Д 999.095.03 на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева, федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Тверской государственный технический университет», федерального государственного бюджетного учреждения науки Института биохимической физики имени Н.М. Эмануэля Российской академии наук, по диссертации на соискание ученой степени доктора наук.

аттестационное дело № _____
решение диссертационного совета
от «20» сентября 2017 года, протокол № 7

О присуждении Кускову Андрею Николаевичу, гражданину Российской Федерации, ученой степени доктора химических наук.

Диссертация «Амфифильные полимеры N-винилпирролидона и наноразмерные лекарственные формы на их основе» в виде рукописи по специальностям 03.01.06 - Биотехнология (в т.ч. бионанотехнологии) и 02.00.06 - Высокомолекулярные соединения, химические науки, принята к защите «17» мая 2017 года, протокол № 5, диссертационным советом Д 999.095.03 на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева, федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Тверской государственный технический университет», федерального государственного бюджетного учреждения науки Института биохимической физики имени Н.М. Эмануэля Российской академии наук (125047, Москва, Миусская площадь, 9, приказ о создании диссертационного совета от «28» сентября 2016 года № 1172/нк).

Соискатель Кусков Андрей Николаевич, «04» октября 1980 года рождения, в 2003 году окончил Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева Министерства образования Российской Федерации.

Обучался в аспирантуре в Российском химико-технологическом университете имени Д.И. Менделеева Министерства образования Российской Федерации. Диссертацию на соискание ученой степени кандидата химических наук на тему: «Амфифильные полимеры N-винилпирролидона» защитил в 2007 году в диссертационном совете Д 212.204.01, созданном на базе Российского химико-технологического университета имени Д.И. Менделеева Федерального агентства по образованию.

Работает в должности доцента Научно-образовательного центра «ХимБиотех» в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Московский политехнический университет» Министерства образования и науки Российской Федерации.

Диссертация выполнена в Учебно-научном центре магистерской подготовки «Биоматериалы» Российского химико-технологического университета имени Д.И. Менделеева Министерства образования и науки Российской Федерации.

Научный консультант - доктор химических наук, профессор, Штильман Михаил Исаакович, гражданин Российской Федерации, руководитель Учебно-научного центра магистерской подготовки «Биоматериалы» Российского химико-технологического университета имени Д.И. Менделеева Министерства образования и науки Российской Федерации.

Официальные оппоненты: доктор технических наук, профессор, академик Российской академии наук, Береговых Валерий Васильевич, гражданин Российской Федерации, профессор кафедры промышленной фармации Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва; доктор химических наук, профессор, Варламов Валерий Петрович, гражданин Российской Федерации, заведующий лабораторией инженерии биополимеров Федерального государственного учреждения «Федеральный исследовательский центр

«Фундаментальные основы биотехнологии» Российской академии наук», Москва; доктор химических наук, профессор, Чалых Анатолий Евгеньевич, заведующий лабораторией структурно-морфологических исследований Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института физической химии и электрохимии имени А.Н. Фрумкина Российской академии наук, Москва, дали *положительные* отзывы на диссертацию.

Ведущая организация – Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский федеральный университет» Министерства образования и науки Российской Федерации, Красноярск, в своем *положительном* заключении, подписанном доктором биологических наук, профессором, профессором базовой кафедры биотехнологии Прудниковой Светланой Владиславной, и утвержденном исполняющим обязанности ректора, доктором биологических наук, профессором, академиком Российской академии наук, Вагановым Евгением Александровичем, указала, что по объему, научной новизне, практической значимости, достоверности полученных результатов работа соответствует требованиям «Положения о присуждении ученых степеней» (Постановление Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842), предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор, Кусков Андрей Николаевич заслуживает присуждения ученой степени доктора химических наук по специальностям 03.01.06 - Биотехнология (в т.ч. бионанотехнологии) и 02.00.06 - Высокомолекулярные соединения (отзыв на диссертацию заслушан и одобрен на семинаре базовой кафедры биотехнологии «27» июня 2017 года, протокол № 22).

Соискатель имеет 23 опубликованных работы, все по теме диссертации, общим объёмом 147 страниц, в том числе 15 - в научных журналах, включенных в перечень рецензируемых научных изданий для опубликования основных научных результатов диссертаций.

Все научные работы касаются теоретических и прикладных аспектов химии и физики амфифильных полимеров, изучения свойств, биосовместимости и биологической активности наноразмерных носителей биологически активных и лекарственных веществ на их основе, взаимодействия полимеров и полимерных лекарственных форм с биологическими объектами и живыми организмами, а также возможных способов применения полимерных наноразмерных носителей в биотехнологии и медицине. Все работы опубликованы в соавторстве, личный вклад соискателя составляет 70-80% и состоит в разработке концепции исследования, постановке задач, выполнении экспериментальных исследований и обсуждении полученных результатов.

Соискателем опубликовано 57 работ в материалах всероссийских и международных конференций и симпозиумов, получено 8 патентов, издано 9 учебно-методических пособий; монографий и депонированных рукописей соискатель не имеет.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. Kuskov A.N., Voskresenskaya A.A., Goryachaya A.V., Artyukhov A.A., Shtilman M.I., Tsatsakis A.M. Preparation and characterization of amphiphilic poly-N-vinylpyrrolidone nanoparticles containing indomethacin // Journal of Materials Science: Materials in Medicine. 2010. V. 21. N. 5. P. 1521-1530.
2. Kuskov A.N., Kulikov P.P., Shtilman M.I., Rakitskii V.N., Tsatsakis A.M. Amphiphilic poly-N-vinylpyrrolidone nanoparticles: Cytotoxicity and acute toxicity study // Food and Chemical Toxicology. 2016. V. 96. P. 273–279.
3. Kuskov A.N., Kulikov P.P., Goryachaya A.V., Tzatzarakis M.N., Docea A.O., Velonia K., Shtilman M.I., Tsatsakis A.M. Amphiphilic poly-N-vinylpyrrolidone nanoparticles as carriers for non-steroidal, anti-inflammatory drugs: In vitro cytotoxicity and in vivo acute toxicity study // Nanomedicine: NBM. 2017. V. 13(3). P. 1021-1030.

На диссертацию и автореферат поступило 7 отзывов, *все положительные*. В отзывах указывается, что представляемая работа характеризуется высоким теоретическим и экспериментальным уровнем, имеет большое научное и практическое значение и по своей новизне и актуальности соответствует требованиям Высшей аттестационной комиссии.

В отзыве доктора биологических наук, профессора Голохваста К.С., проректора по научной части Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Дальневосточный федеральный университет», в качестве пожелания указано, что необходимо уделять больше внимания количественному описанию установленных в работе

закономерностей. В отзыве доктора химических наук, профессора Каплуна А.П., профессора кафедры биотехнологии и промышленной фармации Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский технологический университет», в качестве замечания отмечен вопрос о влиянии условий и времени хранения на свойства полученных наноразмерных полимерных лекарственных форм, так как существенное изменение характеристик препаратов при хранении или под действием температур может ограничить их практическое применение. В отзыве доктора технических наук, доцента Макуева В.А., заместителя директора Мытищинского филиала Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный технический университет имени Н.Э. Баумана» и кандидата химических наук, доцента Веревкина А.Н., доцента кафедры «Химия» того же учреждения, в качестве замечания отмечено, что в автореферате указано, что разработаны методы синтеза новых функциональных полимеров, содержащих эпоксидные, альдегидные, аминокислотные и другие группы, тогда как понятия аминокислотной функциональной группы в химии нет, а есть отдельные amino- и карбоксильная функциональной группы.

Отзывы доктора химических наук, профессора Еремина С.А., профессора кафедры химической энзимологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»; доктора технических наук Похиленко В.Д., ведущего научного сотрудника отдела биологических технологий Федерального бюджетного учреждения науки Государственного научного центра прикладной микробиологии и биотехнологии; доктора биологических наук Сапожникова А.М., заведующего лабораторией клеточного взаимодействия Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института биоорганической химии имени академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова Российской академии наук; доктора химических наук, профессора Клячко Н.Л., профессора кафедры химической энзимологии Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова замечаний не содержат.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обоснован тем, что в ведущей организации проводятся исследования по смежным тематикам, а официальные оппоненты являются признанными экспертами, активно работающими в областях биотехнологии или полимерной химии близких к тематике диссертации.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

- разработаны методы синтеза новых амфифильных полимеров N-винилпирролидона, способы регулирования массового соотношения гидрофобной и гидрофильной частей полимеров для оптимизации свойств лекарственных форм, созданных на их основе;
- получены наноразмерные полимерные частицы из амфифильных полимеров различного строения. Установлено, что, варьируя состав полимеров, можно получать наночастицы разного размера, с высокой стабильностью при хранении, лиофилизации и при взаимодействии с биологическими объектами, компонентами крови, клетками и тканями организма;
- показана перспективность использования разработанных наноразмерных частиц на основе амфифильных полимеров N-винилпирролидона в качестве эффективных носителей биологически активных и лекарственных веществ различной природы;
- выявлено наличие ряда преимуществ у новых наноразмерных форм биологически активных веществ, заключающихся в повышенной или сравнимой эффективности, пролонгированном профиле выделения и пониженной токсичности по отношению к культурам клеток или экспериментальным животным.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

- выявленные закономерности реакций получения и модификации амфифильных полимеров N-винилпирролидона с контролируемым строением гидрофильной и гидрофобной частей, в том числе, содержащих дополнительные функциональные группы, а также полученные результаты исследования процессов образования наноразмерных частиц на основе амфифильных полимеров и включения в них плохо растворимых биологически активных веществ, являются теоретической основой для дальнейших разработок в области фармакологии, биотехнологии и полимерной

химии с использованием таких амфифильных полимеров в качестве основы новых систем доставки биологически активных веществ и лекарственных форм.

- применительно к проблематике диссертации *результативно использованы* современные методы исследования полимеров и полимерных наночастиц, включая ЯМР-спектроскопию, гель-проникающую хроматографию, ИК-Фурье-спектроскопию, метод динамического светорассеяния, электронную микроскопию, а также комплекс стандартизованных методов для оценки биосовместимости, биораспределения, биодоступности и биологической активности новых наноразмерных полимерных форм лекарственных веществ низкомолекулярной и белковой природы, их взаимодействия с клетками, тканями, органами и целыми живыми организмами;
- *установлены* закономерности образования наночастиц на основе разработанных амфифильных полимеров путем самоорганизации макромолекул в водных средах и включения гидрофобных лекарственных веществ в такие наночастицы, в зависимости от строения полимера, природы активной субстанции, их соотношения и метода формирования наноразмерных систем;
- *установлена* взаимосвязь между иммобилизацией биологически активного вещества с использованием разработанных полимерных носителей и его биосовместимостью, биодоступностью и биологической активностью.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

- *предложены* методы направленного синтеза полимеров с регулируемой молекулярной массой гидрофильного полимерного фрагмента и различной длиной концевой гидрофобной группы, в том числе, содержащих боковые функциональные группы различной природы (эпоксидные, альдегидные, аминогруппы), пригодных для получения полимерных наночастиц и для модификации липосомальных мембран;
- *определены* оптимальные условия получения наноразмерных форм лекарственных субстанций на основе полимерных носителей, сочетающих высокую биосовместимость и эффективность включения активного вещества. Показана возможность использования для этих целей компонентов и мягких условий, позволяющих сохранять структуру и свойства иммобилизованных биологически активных веществ.
- *представлены* рекомендации по дальнейшему применению водных суспензий наночастиц амфифильного поли-N-винилпирролидона в качестве основы для создания инъекционных, трансмукозальных, и парентеральных форм введения плохо растворимых и нерастворимых биологически активных веществ.

Результаты работы могут быть рекомендованы для изучения и внедрения в научных и образовательных организациях, а также на предприятиях специализирующихся в области создания и внедрения новых высокоэффективных форм введения биологически активных веществ и наноразмерных систем медико-биологического назначения для фармацевтики, биотехнологии, биомедицины и косметологии, в частности в Московском государственном университете имени М.В. Ломоносова, Российском химико-технологическом университете имени Д.И. Менделеева, Сибирском федеральном университете и в ряде других организаций.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

- достоверность полученных экспериментальных результатов обеспечена применением современных, преимущественно, стандартизованных методов исследования амфифильных полимеров и наночастиц на их основе, а также их биосовместимости, биологической активности и взаимодействия с различными биологическими объектами и организмами;
- обоснованность основных выводов базируется на анализе и обобщении передового опыта в области синтеза амфифильных высокомолекулярных соединений, получения наноразмерных систем на их основе и иммобилизации биологически активных субстанций на таких носителях;
- установлено, что результаты, полученные автором, являются новыми, качественно и количественно не противоречат данным, представленным в независимых источниках по данной тематике;
- достоверность полученных результатов обеспечена использованием методик эксперимента,

соответствующих современному научному уровню, и подтверждена их согласованностью;
– выводы диссертации обоснованы, не вызывают сомнения и согласуются с современными представлениями химии высокомолекулярных соединений и биотехнологии активных веществ.

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии в постановке целей и формулировании задач исследований; разработке, планировании, подготовке и проведении всех экспериментальных исследований; обработке, анализе, интерпретации и обобщении полученных результатов; формулировании научных положений и выводов; личном участии в апробации результатов исследования на российских и международных конференциях, симпозиумах и конгрессах; подготовке всех публикаций по выполненной работе.

Диссертация охватывает основные вопросы поставленной научной задачи и соответствует критерию внутреннего единства, что подтверждается наличием последовательного плана исследования, непротиворечивой методологической платформы, основной идейной линии, концептуальности и взаимосвязи выводов. По своему содержанию диссертация отвечает паспорту специальности 03.01.06 – Биотехнология (в том числе бионанотехнологии) в части п.8. «Разработка научно-методических основ для применения стандартных биосистем на молекулярном, клеточном, тканевом и организменных уровнях в научных исследованиях, контроле качества и оценки безопасности использования пищевых, медицинских, ветеринарных и парфюмерно-косметических биопрепаратов» и паспорту специальности 02.00.06 – Высокомолекулярные соединения в части п.9. «Целенаправленная разработка полимерных материалов с новыми функциями и интеллектуальных структур с их применением, обладающих характеристиками, определяющими области их использования в заинтересованных отраслях науки и техники».

Диссертационный совет пришёл к выводу о том, что диссертация представляет собой завершённую научно-квалификационную работу, которая направлена на имеющее важное значение для биотехнологии и химии высокомолекулярных соединений изыскание новых эффективных и безопасных систем доставки биологически активных и лекарственных веществ на основе биосовместимых полимерных наноразмерных носителей, внедрение которых вносит значительный вклад в развитие страны.

По актуальности, новизне, практической значимости диссертация соответствует требованиям, установленным «Положением о порядке присуждения ученых степеней», утвержденным постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842 (с изменениями и дополнениями), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук.

На заседании «20» сентября 2017 года, протокол № 7, диссертационный совет принял решение присудить Кускову Андрею Николаевичу ученую степень доктора химических наук по специальностям 03.01.06 – Биотехнология (в том числе бионанотехнологии) и 02.00.06 – Высокомолекулярные соединения.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 23 человек, участвовавших заседании, из 28, входящих в состав совета, из них 7 докторов наук по специальности 03.01.06 – Биотехнология (в том числе бионанотехнологии), химические науки, и дополнительно введенных на разовую защиту 5 докторов наук по специальности 02.00.06 – Высокомолекулярные соединения, химические науки, проголосовали: за присуждение учёной степени – 22 человека, против присуждения учёной степени – 1 человек, недействительных бюллетеней – нет.

Председатель диссертационного совета

В.И. Панфилов

Ученый секретарь диссертационного совета

И.В. Шакир

