

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА

Д 212.204.01, созданного на базе Российского химико-технологического университета имени Д.И. Менделеева Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, по диссертации на соискание ученой степени кандидата наук.

аттестационное дело № \_\_\_\_\_

решение диссертационного совета

от «20» декабря 2018 года, протокол № 38

о присуждении Лусс Анне Леонидовне, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата химических наук.

Диссертация «Наноразмерные агрегаты амфифильного поли-N-винилпирролидона, как носители лекарственных веществ» в виде рукописи по специальности 02.00.06 – Высокомолекулярные соединения, химические науки, принята к защите «04» октября 2018 года, протокол № 33, диссертационным советом Д 212.204.01, созданным на базе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (125047, Москва, Миусская площадь, 9, приказ о создании диссертационного совета от «11» апреля 2012 года № 105/нк).

Соискатель Лусс Анна Леонидовна, «08» сентября 1991 года рождения, в 2014 году окончила магистратуру Российского химико-технологического университета имени Д.И. Менделеева Министерства образования и науки Российской Федерации. С 2016 по настоящее время Лусс Анна Леонидовна обучается в аспирантуре Российского химико-технологического университета имени Д.И. Менделеева Министерства науки и высшего образования Российской Федерации. Временно не работает.

Диссертация выполнена на кафедре биоматериалов Российского химико-технологического университета имени Д.И. Менделеева Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Научный руководитель – доктор химических наук Штильман Михаил Исаакович, гражданин Российской Федерации, заведующий кафедрой биоматериалов Российского химико-технологического университета имени Д.И. Менделеева.

Официальные оппоненты:

Доктор химических наук, профессор Ямсков Игорь Александрович, гражданин Российской Федерации, главный научный сотрудник лаборатории гетероцепных полимеров Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института элементоорганических соединений имени А.Н. Несмеянова Российской академии наук, Москва,

Доктор химических наук Валуев Лев Иванович, гражданин Российской Федерации, главный научный сотрудник лаборатории химии электролитов и медико-биологических полимеров Федерального государственного бюджетного учреждения науки Ордена Трудового Красного знамени Института нефтехимического синтеза имени А.В. Топчиева Российской академии наук, Москва,

дали *положительные* отзывы на диссертацию.

Ведущая организация – Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт химической физики имени Н.Н. Семенова Российской академии наук, Москва, в своем *положительном* заключении, подписанном доктором химических наук, ведущим научным сотрудником Роговиной Светланой Захаровной указала, что диссертация Лусс А.Л. по своей актуальности, научной новизне, практической значимости, достоверности и обоснованности полученных результатов, выводам и рекомендациям полностью соответствуют пунктам 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а её автор, Лусс Анна Леонидовна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.06 – Высокомолекулярные соединения (отзыв заслушан и одобрен на семинаре лаборатории физических и химических процессов в полимерных системах, протокол от «28» ноября 2018 года №2).

Соискатель имеет 28 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации 11 работ, из них в рецензируемых научных изданиях опубликовано 3 работы.

В работах изложены основные положения диссертации, касающиеся создания наноразмерных агрегатов амфифильного поли-N-винилпирролидона, а также их взаимодействия с живыми клетками. Все работы опубликованы в соавторстве, личный вклад соискателя составляет не менее 70% и состоит в непосредственном участии в планировании работ, проведении всех экспериментов, обработке экспериментальных данных, обсуждении результатов, формулировке выводов и написании статей. Монографий, патентов, депонированных рукописей нет. Соискателем опубликовано 7 работ в материалах всероссийских и международных конференций и симпозиумов. В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем работах.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. Кусков А.Н., Куликов П.П., Лусс А.Л., Горячая А.В., Штильман М.И. Получение полимерных наночастиц самоорганизацией производных амфифильного поли-N-винилпирролидона в водной среде // Журнал прикладной химии. 2016. Т.89. №9. С. 1461-1468.

2. Luss A.L., Andersen C.L., Benito I.G., Marzo R.C., Medina Z.H., Rosenlund M.B., Romme S.B., Kulikov P.P., Pennisi C.P., Shtilman M.I., Gurevich L. Drug Delivery Platform Based on Amphiphilic Poly-N-Vinyl-2-Pyrrolidone: The Role of Size Distribution in Cellular Uptake// Biophysical Journal. 2018. V. 114, I. 3. P. 278-279.

3. Luss A.L., Kulikov P.P., Romme S.B., Andersen C.L., Pennisi C.P., Docea A.O., Kuskov A.N., Velonia K., Mezhev Ya.O., Shtilman M.I., Tsatsakis A.M., Gurevich L. Nanosized carriers based on amphiphilic poly-N-vinyl-2-pyrrolidone for intranuclear drug delivery // Nanomedicine. 2018. V. 13, I. 7, P 703-715.

На диссертацию и автореферат поступило 5 отзывов, *все положительные*. В отзывах указывается, что представленная 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 химических наук, руководителя группы биомедицинский материалов, ведущего научного сотрудника Федерального государственного бюджетного

учреждения науки Института биоорганической химии имени академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова Российской академии наук Марквичевой Елены Арнольдовны имеется следующее замечание: «Правильное название клеточной линии глиобластомы человека, использованной в работе, не U87, а U-87 MG (см. коллекцию клеточных линий ATCC)».

В отзыве доктора химических наук, заведующего кафедрой физической химии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тверской государственный университет» Пахомова Павла Михайловича и кандидата химических наук, доцента той же кафедры Вишневецкого Дмитрия Викторовича имеются следующие замечания: «Если Вы говорите, что АСМ дает возможность отличить полые частицы от наполненных, то на рис. 4, стр.10 надо было привести образец сравнения. Каков механизм высвобождения куркумина из носителя, т.к. по тексту в разных местах написано, что клетками поглощается либо куркумин, либо носители?»

В отзыве доктора химических наук, профессора, заведующего кафедрой стандартизации, сертификации и управления качеством Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тверской государственный технический университет» Сульмана Михаила Геннадьевича отмечены следующие замечания:

1. Какова была агрегативная устойчивость мицелл на основе синтезированных амфифильных полимеров?

2. Проводилось ли исследование влияния рН среды на агрегативную устойчивость мицелл, содержащих модельное соединение?

В отзывах доктора химических наук, заведующего лабораторией иммунобиохимии Федерального государственного учреждения «Федеральный исследовательский центр «Фундаментальные основы биотехнологии» Российской академии наук» профессора Дзантиева Бориса Борисовича и доктора биологических наук, профессора, заведующего лабораторией физико-химических методов исследований и анализа Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины Федерального медико-биологического агентства» Панасенко Олега Михайловича замечаний нет.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обоснован их высокой компетентностью, которая подтверждена значительным количеством публикаций и патентов в области полимеров медико-биологического назначения и позволяет оценить научную и практическую значимость диссертации.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

С использованием амфифильных эндкепированных поли-N-винилпирролидонов **разработан** способ синтеза полимерных наноразмерных носителей лекарственных средств, способных проникать внутрь клетки минуя механизмы простого и рецептор-опосредованного фагоцитоза.

**Предложен** подход позволяющий получать амфифильные эндкепированные поли-N-винилпирролидоны способом радикальной полимеризации с передачей цепи N-винилпирролидона в присутствии, в качестве передатчиков цепи, n-алкилмеркаптанов, содержащих одну тиоалкильную группу.

**Выявлены** зависимости позволяющие контролировать среднечисловую молекулярную массу синтезированных амфифильных поливинилпирролидонов путем изменения количества передатчика цепи в реакции и длины алифатического радикала алкилмеркаптана.

**Установлена** зависимость критической концентрации мицеллообразования амфифильных поли-N-винилпирролидонов от молекулярной массы полимерного фрагмента.

**Показана** возможность использования амфифильных эндкепированных поли-N-винилпирролидонов для получения мицеллоподобных наноразмерных систем, содержащих полифенол куркумин в качестве модельного биологически активного вещества.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

**Показана** эффективность амфифильных поли-N-винилпирролидонов различных молекулярных масс с концевой тиюктадецильной группой при получении наноносителей нагруженных куркумином.

**Разработан** способ позволяющий синтезировать наноносители со средним гидродинамическим диаметром от 60 до 200 нм и  $\zeta$ -потенциалом от -2 до -4 мВ.

**Доказана** сферичность формы куркумин содержащих наноразмерных носителей, с использованием различных методов визуализации.

В опытах *in vitro* изучено взаимодействие полимерных наноразмерных носителей на основе амфифильного поли-N-винилпирролидона нагруженных куркумином с живыми клетками. На примере клеток глиобластомы и фибробластов человека **показано**, что механизм проникновения куркумина в клетки критическим образом зависит от значения размера частиц носителя. Для носителей со средним диаметром большим 50 нанометров поглощение происходит вследствие фагоцитоза с попаданием куркумина в фагосомы, тогда как при использовании носителей меньшего размера куркумин попадает в цитоплазму и в ядро клетки.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что разработан подход обеспечивающий целенаправленную доставку биологически активных веществ в цитоплазму и ядро живых клеток путем регулирования размера мицеллоподобных агрегатов амфифильных полимеров N-винилпирролидона, используемых в качестве носителей, что открывает новые перспективы в лечении ряда тяжелых заболеваний включая наследственные.

Результаты работы могут быть рекомендованы для внедрения на предприятиях и изучения в образовательных и научных организациях, в частности в Институте химической физики имени Н.Н. Семенова и Институте биоорганической химии имени академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова Российской академии наук.

**Оценка достоверности результатов исследования выявила:**

Методология синтеза и методы исследования базируются на использовании как известных и надежно опробованных ранее, так и разработанных лично автором и подтвержденных методик.

Результаты получены с использованием новейших методов исследования полимеров на сертифицированном и аттестованном в соответствии с международными стандартами

GLP и ISO-2000 оборудовании с применением современных апробированных методов исследования;

По положениям, соответствующим ГОСТ, показана воспроизводимость результатов исследования;

прослежена четкая взаимосвязь теоретической, исследовательской и практической частей диссертации;

достоверность полученных результатов работы обеспечивается большим объемом опытных данных, использованием методик эксперимента, соответствующих современному научному уровню;

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии в постановке основных задач исследования, проведении экспериментов, получении исходных данных, обработке и интерпретации экспериментальных результатов, разработке основных методик экспериментов, а также в подготовке основных публикаций по выполненной работе.

Диссертационный совет пришёл к выводу о том, что диссертация представляет собой завершённую научно-квалификационную работу, которая направлена на разработку новых и модификацию существующих методов синтеза амфифильных поли-N-винилпирролидонов, получение на их основе наноразмерных носителей физиологически активных веществ и исследование их взаимодействия с живыми клетками, что имеет существенное значение для развития 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, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук.

На заседании «20» декабря 2018 года, протокол № 38, диссертационный совет принял решение присудить Лусс Анне Леонидовне ученую степень кандидата химических наук по специальности 02.00.06 – Высокомолекулярные соединения.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 20 человек, из них 5 докторов наук по научной специальности и отрасли наук рассматриваемой диссертации, участвовавших в заседании, из 24 человек, входящих в состав совета проголосовали: за присуждение учёной степени – 20, против присуждения учёной степени – нет, недействительных бюллетеней – нет.

Председатель заседания  
диссертационного совета



Киреев В.В.

Ученый секретарь  
диссертационного совета



Биличенко Ю.В.

