

## ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу **Кускова Андрея Николаевича** «Амфифильные полимеры N-винилпирролидона и наноразмерные лекарственные формы на их основе», представленную на соискание ученой степени доктора химических наук по специальностям 03.01.06 «Биотехнология (в том числе бионанотехнологии)» и 02.00.06 «Высокомолекулярные соединения»

### **Актуальность темы выполненной работы**

Диссертация **Кускова Андрея Николаевича** посвящена использованию в качестве носителей и модификаторов биологически активных веществ (БАВ) наноразмерных полимерных структур. К ним относятся средства доставки БАВ на основе липосом, модифицированных амфифильными полимерами и полимерные наночастицы. Современная медицина обладает широким арсеналом лекарств, однако для их эффективного использования требуются повышенные дозы, что повышает неспецифическую токсичность препаратов и вызывает побочные эффекты. Одним из перспективных путей решения этой проблемы является создание наноразмерных носителей, обеспечивающих пролонгированное действие и контролируемое выделение БАВ в очаге поражения. Особенно перспективны безвредные и биосовместимые полимеры способные к формированию наночастиц и иммобилизации на них БАВ. Таким образом, диссертационное исследование Кускова А.Н. по получению амфифильных полимеров на основе N-винилпирролидона и созданию безвредных и биосовместимых

наноразмерных носителей для биомедицинских применений является актуальным и имеет важное значение для науки и практики.

### **Новизна исследования, полученных результатов**

Для работы характерна существенная научная новизна. В частности, в рамках специальности **«Высокомолекулярные соединения»:**

- Впервые разработаны методы синтеза новых амфифильных полимеров и сополимеров N-винилпирролидона, изучены пути оптимизации характеристик этих соединений для оптимизации свойств получаемых лекарственных форм.

- Разработаны методы синтеза новых функциональных амфифильных полимеров различного строения и показана перспектива их использования для доставки БАВ в организм

- Определены условия синтеза полимеров с регулируемой ММ гидрофильного фрагмента (ММ 1000-15000 Да), различной длины гидрофобных фрагментов и содержащих боковые функциональные группы, пригодных для получения полимерных наночастиц и для модификации липосомальных мембран.

- Установлены характеристики производных ВП оптимальные для образования в водных средах наноразмерных структур (30-300 нм).

Для специальности **«Биотехнология (в том числе бионанотехнологии)» :**

- Впервые исследованы цитотоксичность, гемотоксичность и острая токсичность синтезированных амфифильных полимеров N-винилпирролидона и наночастиц на их основе (in vitro и in vivo) и показана их высокая биосовместимость.

- Впервые изучены и охарактеризованы липосомы, содержащие амфифильные производные поли-N-винилпирролидона (ВП). Показано, что модификация липосомальных мембран этими полимерами с ММ 2000-8000 Да и одной концевой гидрофобной октадецильной группой ведёт к увеличению стабильности липосом при хранении и при воздействии различных дестабилизирующих факторов, увеличению времени их циркуляции в крови и уменьшению накопления в печени животных. Также показано повышение эффективности включённых в них противогрибковых препаратов : нистатина и амфотерицина в опытах *in vitro*.

- Из амфифильных полимеров ВП различного строения впервые получены наночастицы. Показано, что изменяя состав этих полимеров можно получать наночастицы с разнообразными характеристиками.

- Показано, что такие наночастицы могут быть эффективно использованы в качестве носителей различных БАВ.

- Было проведено сравнение различных методов получения частиц-наноносителей и определены условия получения комплексов наночастица-БАВ.

- В условиях *in vitro* и *in vivo* показаны преимущества комплексов наночастиц – БАВ по сравнению с неиммобилизованными БАВ. Это повышенная эффективность, пролонгированное действие и пониженная токсичность.

### **Научно-практическая значимость полученных результатов**

Полученные результаты безусловно являются научной и практической основой для перспективных разработок в области полимерной химии, биотехнологии и фармакологии с использованием новых амфифильных полимеров ВП различного строения для новых систем доставки лекарств и БАВ.



Практическая значимость работы заключается в создании простого и оригинального способа получения стабильных биосовместимых наночастиц для иммобилизации различных по строению и свойствам БАВ и лекарственных препаратов для адресной доставки в организме с одновременным снижением дозы и пролонгированием действия.

Применение водных суспензий наночастиц амфифильного ПВП позволяет получать различные формы введения (инъекционные, трансмукозальные, парентеральные) для плохорастворимых и нерастворимых БАВ. В работе показана возможность использования для этих целей оптимальных компонентов и мягких условий, что позволяло сохранять структуру и свойства иммобилизованных лекарств.

### **Объём и структура диссертации**

Диссертация построена традиционно и состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, списка литературы из 320 наименований. Работа изложена на 327 страницах и включает 83 рисунка и 35 таблиц.

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 15 оригинальных статей в журналах рекомендованных ВАК, более 50 тезисов докладов на российских и международных, получено 8 патентов РФ.

### **Рекомендации по использованию результатов диссертации**

В результате проведённых исследований разработан новый подход к решению проблемы доставки БАВ и лекарств, основанный на использовании в качестве носителей наноразмерных полимеров и липосом. Убедительно показаны практические возможности для создания лекарственных форм на примере соевого ингибитора протеиназ типа Баумана-Бирка и его производных, фактора крови IX, нистатина, амфотерицина В и

индометацина. Учитывая высокую биосовместимость амфифильных полимеров винилпирролидона и наночастиц на их основе, была разработана новая стратегия получения разнообразных полимеров и наноносителей на их основе. Практическая значимость этой стратегии состоит в возможности получать наноразмерную форму совершенно разных по строению и свойствам БАВ, сочетающую биосовместимость, направленную доставку в организме, сниженную эффективную дозу и пролонгирование, контролируемое действие. Практическому использованию результатов диссертации будут способствовать 8 патентов Российской Федерации, полученных Кусковым А.Н.

### **Замечания по диссертации**

Диссертация Кускова А.Н. не содержит существенных недостатков, однако следует сделать ряд замечаний:

- 1. Не на всех рисунках и таблицах диссертации приведены доверительные интервалы значений (рис. 2.16, 2.17, 2.18 и др. , табл.2.1, 2.2, 2.3 и др.)*
- 2. Учитывая, что ряд полученных препаратов представляют собой перспективную лекарственную форму, хотелось бы более чётко видеть данные по стабильности полученных композиций при хранении во времени.*
- 3. Не совсем понятно, как получены данные по индексу полидисперсности (ИПД) , приведенные в табл 1 и 2 автореферата ?*
- 4. На мой взгляд в списке литературы маловато работ за последние 5 лет .*



## Заключение

Заявленная Кусковым А.Н. научная новизна является обоснованным фактом, научная и практическая значимость работы не вызывает сомнения, выводы работы строго доказаны.

На момент написания отзыва в Российском индексе научного цитирования за Кусковым А.Н. числится 34 публикации с общим количеством цитирований 100. В наукометрических базах данных Scopus и Web of Science зарегистрировано 14 и 13 публикаций с числом цитирований 71 и 63, соответственно.

Диссертация представляет собой законченное научное исследование, которое по актуальности, объему проведенных исследований, научной новизне и практической значимости соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013г. № 842.

Рецензируемая диссертационная работа соответствует 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».

Автор диссертации Кусков Андрей Николаевич заслуживает присуждения ученой степени доктора химических наук по специальностям 03.01.06 «Биотехнология (в том числе бионанотехнологии)», 02.00.06 «Высокомолекулярные соединения».

Доктор химических наук  
(03.00.23 – Биотехнология),  
профессор, заведующий лабораторией инженерии биополимеров Института биоинженерии ФИЦ «Фундаментальные основы биотехнологии» РАН,  
пр-т 60-летия Октября, д.7, к.1, Москва 117312,  
<http://www.fbras.ru/glavnaya/centr-bioinzheneria>  
Тел. +7-499-1356556, Моб. +7-9166367017, [varlamov@biengi.ac.ru](mailto:varlamov@biengi.ac.ru)

*Вари*

Варламов Валерий Петрович

Отзыв официального оппонента Варламова В.П. заверяю

