

## ОТЗЫВ

официального оппонента доктора химических наук, профессора Чалых Анатолия Евгеньевича на диссертацию Кускова Андрея Николаевича по теме «Амфифильные полимеры N- винилпирролидона и наноразмерные лекарственные формы на их основе », представленную на соискание ученой степени доктора химических наук по специальностям 02.01.06 «Биотехнология (в том числе бионанотехнологии)» и 02.00.06 «Высокомолекулярные соединения».

### 1. Актуальность темы диссертации

Рецензируемая диссертационная работа относится к числу комплексных экспериментальных исследований, в котором одновременно разрабатываются принципы синтеза амфифильных полимеров N- винилпирролидона с разным размером и строением гидрофильного фрагмента и гидрофобного длинноцепного алкильного фрагмента, содержащего различные функциональные группы, изучается биосовместимость с живыми клетками, тканями и органами, осуществляется поиск возможности использования полимерных носителей в качестве новых лекарственных форм доставки БАВ в организме.

Все разработки объединены общей идеей – разработать готовые лекарственные формы ряда модельных биологически активных веществ (соевый ингибитор протеиназ типа Баумана - Бирка, фактор крови IX, нистатин, амфотерицин В, индометацин и др.), и рекомендовать их для инъекционного и перорального введения в организм.

Выбранное диссертантом направление исследований, касающееся синтеза новых амфифильных полимеров и сополимеров, формирования макромолекулами наноразмерных сферических структур типа ядро-оболочка, изу-

чения их совместимости с компонентами крови, клетками и органами, определение их цитотоксичности и биологической эффективности, несомненно, актуально и перспективно. Мне кажется можно с уверенностью утверждать, что в диссертации закладываются фундаментальные основы создания новых классов наноматериалов и, как следствие, лекарственных препаратов на их основе.

## **2. Достоверность и новизна выводов и результатов исследований**

Структура диссертация Кускова А.Н. является традиционной и соответствует требованиям ВАК РФ. Она состоит из введения, обзора литературы, глав посвященных описанию методов, материалов и результатов исследования, заключения, выводов, списка литературы (320 наименований). Диссертация изложена на 327 страницах машинописного текста, иллюстрирована 83 рисунками и 35 таблицами.

Принципиальных замечаний к оформлению диссертации и автореферата нет.

Научную новизну и практическую значимость имеют следующие полученные автором результаты:

1. Впервые разработан оригинальный метод получения биосовместимых амфифильных полимеров с различным строением гидрофильной и гидрофобной частей. Идентифицирована их фазовая и надмолекулярная организация.

Данный метод имеет большие перспективы особенно в области создания технологии производства лекарственных форм, сочетающих биосовместимость, направленную доставку в организм БАВ, снижение эффективной дозы иммобилизованных лекарственных препаратов.

2. Предложено и апробировано несколько методов получения наноразмерных форм. Определена кинетическая и температурная устойчивость водных дисперсий наноразмерных форм, что имеет принципиальное значение в

технологии синтеза, а главное, применения наноразмерных лекарственных форм.

3. Впервые проведено исследование цитотоксичности и гомотоксичности лекарственных форм на основе синтезированных амфифильных полимеров и сополимеров винилпирролидона блочного строения и показана их высокая биосовместимость и эффективность как носителей для направленного транспорта БАВ в организме.

Таким образом, в руках биотехнологов оказываются новые возможности получения наноразмерных функциональных материалов с повышенными терапевтическими свойствами, высокой стабильностью и пролонгированным действием.

### **3. Оценка содержания диссертации, ее завершенности**

Среди фундаментальных достижений диссертанта хочу отметить следующие:

1. Впервые разработаны несколько целенаправленных методов синтеза и модификации амфифильных полимеров и сополимеров винилпирролидона и алифатического гидрофобного фрагмента. Определены и оптимизированы условия синтеза, выбраны наиболее эффективные молекулярные массы как гидрофильного, так и гидрофобного фрагментов. Предложены простые методы функционализации амфифильных полимеров за счет введения в состав цепей эпоксидных, альдегидных, аминокислотных групп.

Успех работы заложен именно в этой части исследования, поскольку с термодинамической точки зрения можно было предполагать образования выбранными системами наноразмерных структур ядро-оболочка именно в водных растворах.

2. Впервые, вслед за многочисленными ди- и триблок-сополимерами, показано, что амфифильные производные винилпирролидона с гидрофобным

алифатическим фрагментом в водных средах образуют «организованные» наноразмерные структуры сферической формы размером от 30 до 300 нм. Интересно, что согласно данным динамического светорассеяния и ЯМР эти структуры автор диссертации относит к «сложным образованиям ассоциативной природы».

3. Значительный интерес представляют результаты исследований растворимости и стабильности свойств (реологических, дисперсных, размеров частиц) амфифильных полимеров и сополимеров в воде, физиологических растворах, при повышенной температуре, в присутствии БАВ, белков, лекарственных препаратов. Эта информация обеспечивает эффективное и грамотное применение полимеров при использовании лекарственных форм в клинической практике.

4. В диссертации впервые получены важные результаты по взаимодействию амфифильных полимеров винилпирролидона различного строения с биологическими объектами, компонентами крови, клетками, тканями организма.

Впервые описана кинетика десорбции индометацина из наноразмерных структур. Получен неожиданный результат – «замедление выделения БАВ из полимеров с длинным гидрофобным фрагментом». Весьма перспективен вывод о том, что разработанные полимерные наночастицы являются подходящими носителями, в частности, для индометацина.

#### **4. Подтверждение опубликования основных результатов диссертации и соответствия содержания автореферата ее положениям**

Основные результаты диссертации опубликованы в 15 оригинальных научных статьях, рекомендованных ВАК, 8 патентах РФ, 50 тезисах докладов

на российских и международных конференциях. Автореферат и опубликованные работы полностью отражают основное содержание диссертации.

### **5. Основные недостатки**

Во-первых, важное место в разрабатываемой технологии синтеза амфифильных полимеров и наноразмерных лекарственных форм на их основе имеет информация о равновесности и стабильности дисперсных систем, полученных разными способами (эмульгирование, диализ, простое смешений и т.д.). Автор частично попытался решить эту задачу, исследуя растворимость и дисперсность систем. Однако, полученные результаты следует рассматривать как первое приближение к действительности, поскольку для этого требуется проведение специальных термодинамических расчетов, что, вероятно, будет сделано в дальнейшем.

Во-вторых, диссертант достаточно подробно исследовал структурно-морфологическое состояние наноразмерных частиц амфифильных полимеров и сополимеров винилпирролидона с гидрофобными фрагментами алкильных радикалов разной молекулярной массы. Однако прямых структурных доказательств строения частиц типа «ядро-оболочка», конформационного состояния фрагментов цепей ПВП, к сожалению, в диссертации не представлено. Особенно интересно было бы исследование количественной информации о структурно-морфологических характеристиках частиц с включением белков и БАВ. Вероятно, это связано с отсутствием у автора программного обеспечения, позволяющего получать эту информацию из данных ТЭМ.

Наконец, остался открытым вопрос и о фазовом состоянии водных растворов амфифильных полимеров и сополимеров. По результатам раздела 2.2.2.3 предполагается, что сополимеры ПВП-п- АОБА и ПВП-п-АОБА-ОД в водных растворах характеризуются нижней критической температурой смешения. Однако, как это было определено в диссертации не приводится.

### **6. Заключение**

Полученные автором результаты и выводы по работе показывают, что проблемы, сформулированные в ходе проведенных научных исследований, полностью успешно решены. Полученные результаты могут быть востребованными при решении проблем создания нового поколения лекарственных препаратов на основе полимерных наноразмерных носителей.

Достоверность полученных результатов определяется высоким научным уровнем проведенных исследований, использованием современных методов и широкого набора физико-химических методов анализа структуры и свойств материалов (ЯМР, ЭПР. Динамическое светорассеяние, Электронная микроскопия, флуоресцентный анализ и др.).

Высказанные замечания не влияют на общую положительную оценку диссертационной работы.

Диссертация Кускова А.Н. является завершенной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных им систематических исследований разработаны новые положения в области синтеза и изучения свойств амфифильных полимеров, совокупность которых можно квалифицировать как научное достижение в химии высокомолекулярных соединений и бионанотехнологии.

По актуальности решаемой проблемы, достоверности, научной и практической значимости результатов представленная диссертация «Амфифильные полимеры N- винилпирролидона и наноразмерные лекарственные формы на их основе» соответствует требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842 (город Москва), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук и положениям паспортов специальности 02.00.06 Высокомолекулярные соеди-

нения и 03.01.06 Биотехнология ( в том числе бионанотехнологии)а ее автор Кусков А.Н. заслуживает присуждение ему ученой степени доктора химических наук по указанным специальностям.

Автореферат и опубликованные Кусковым А.Н. работы в полной мере отражают содержание диссертации.

Официальный оппонент

доктор химических наук

по специальности 02.00.06. Высокомолекулярные соединения,

профессор, академик РАЕН

заведующий лабораторией ФГБУН Института физической

химии и электрохимии им. А.Н. Фрумкина РАН

Чалых Анатолий Евгеньевич

04.09.2017.

Подпись, доктора химических наук и ученое звание Чалых Анатолия Евгеньевича заверяю.

Ученый секретарь Института физической химии и электрохимии им. А.Н. Фрумкина РАН, к.х.н.



И. Г. Варшавская