

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 24.1.161.02,
СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО
БЮДЖЕТНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ НАУКИ ИНСТИТУТА
ЭЛЕМЕНТООРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ ИМ. А. Н. НЕСМЕЯНОВА
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК, ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ
УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА НАУК

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 20 июня 2024 г. № 11

О присуждении Мичурову Дмитрию Алексеевичу, гражданину Российской Федерации, ученой степени кандидата химических наук.

Диссертация «Получение и свойства новых представителей криогелей поливинилового спирта, перспективы их применения в качестве носителей лекарственных веществ» по специальности 1.4.7. Высокомолекулярные соединения **принята к защите** 15 апреля 2024 г. (протокол № 10) диссертационным советом 24.1.161.02, созданным на базе Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института элементоорганических соединений им. А. Н. Несмеянова Российской академии наук, 119334, Москва, ул. Вавилова д. 28 стр. 1, Приказ о создании совета №105/НК от 11.04.2012 г.

Мичуров Дмитрий Алексеевич, 19 мая 1995 года рождения, окончил в 2019 г. Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева», по направлению подготовки 04.05.01 «Фундаментальная и прикладная химия».

В период подготовки и выполнения работы Мичуров Д.А. обучался в очной аспирантуре Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова» с 2020 по 2023 год. С 2019 года по настоящее время работает в лаборатории криохимии (био)полимеров Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН в должности

младшего научного сотрудника (ИНЭОС РАН). Дипломная работа была выполнена в лаборатории криохимии (био)полимеров ИНЭОС РАН.

Диссертационная работа «Получение и свойства новых представителей криогелей поливинилового спирта, перспективы их применения в качестве носителей лекарственных веществ» **выполнена** Мичуровым Дмитрием Алексеевичем в лаборатории криохимии (био)полимеров Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН.

Научный руководитель:

доктор химических наук, профессор, заведующий лабораторией криохимии (био)полимеров **Лозинский Владимир Иосифович;**

Официальные оппоненты:

Гельперина Светлана Эммануиловна - доктор химических наук, профессор кафедры химии и технологии биомедицинских препаратов и заведующая научно-образовательной лабораторией систем доставки лекарственных веществ факультета химико-фармацевтических технологий и биомедицинских препаратов Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский химико-технологический университет имени Д. И. Менделеева»;

Вишневецкий Дмитрий Викторович - кандидат химических наук, доцент кафедры физической химии Химико-технологического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тверской государственный университет»

дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля Российской академии наук, г. Москва, в своем положительном отзыве, подписанном директором ФГБУН ИБХФ, доктором химических наук, профессором И.Н. Курочкиным, (заключение составлено Семеновой М.Г., доктором химических наук, заведующей лабораторией функциональных свойств биополимеров) указала, что диссертационная работа Мичуров Д.А. представляет собой завершённую научно-квалификационную работу и имеет существенное

значение для химии высокомолекулярных соединений, а **научная новизна, практическая и теоретическая значимость** работы не вызывает сомнений, так как автором получен ряд новых результатов, имеющих как фундаментальное, так и прикладное значение.

Актуальность работы обусловлена необходимостью создания новых полимерных систем контролируемого высвобождения лекарственных веществ. Среди всего многообразия полимерных материалов, используемых в системах доставки лекарственных веществ, криогели поливинилового спирта (ПВС) занимают особую нишу, поскольку они обладают превосходными диффузионными и физико-механическими характеристиками, широкой возможностью регулировать эти свойства, в том числе путем создания композитных материалов на основе криогелей ПВС, а также многообразием геометрических форм и размеров, что позволяет на основе криогелей ПВС изготавливать различные покрытия, биомиметические протезы, микросферы и т.д.

По актуальности, новизне экспериментального материала и достоверности выводов представленная работа полностью соответствует требованиям ВАК РФ к диссертациям на соискание ученой степени кандидата химических наук, установленным в п.п. 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 года в действующей редакции, а ее автор, Мичуров Дмитрий Алексеевич, несомненно, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.7. Высокомолекулярные соединения.

Результаты работы Мичуров Д.А., содержащие данные о новых представителях криогелей ПВС и исследовании их свойств, и возможности применения в качестве систем доставки лекарственных веществ рекомендованы к ознакомлению и использованию в области химии высокомолекулярных соединений: ФГБОУ ВО «Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева», МИРЭА-МИТХТ, Институте биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН, Институте физической химии и электрохимии им. А.Н. Фрумкина РАН, Центре «Биоинженерия» им. К.Г. Скрябина РАН, ФГБУН Институт синтетических полимерных материалов им. Н.С. Ениколопова РАН, ФГБУН

Институт высокомолекулярных соединений РАН и др.

Основные результаты работы полностью отражены в 7 статьях в научных журналах, включенных в перечень ВАК, 1 статье в сборнике материалов, 1 патенте и 10 тезисах докладов на научных всероссийских и международных конференциях.

Работы по теме диссертации включают 2 статьи в журналах первого квартиля. Диссертационное исследование представлено в 10 тезисах докладов на конференциях. Опубликованные работы полностью отражают основные положения диссертационного исследования, в диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах.

Основные работы:

1. Lozinsky V.I. Cryostructuring of polymeric systems. 49. Unexpected “kosmotropic-like” impact of organic chaotropes on freeze–thaw-induced gelation of PVA in DMSO / V.I. Lozinsky, O.Yu. Kolosova, **D.A. Michurov**, A.S. Dubovik, V.G. Vasil’ev, V.Ya. Grinberg // Gels. – 2018. – V. 4. - №4. – P. 81 - 101.

2. **Michurov D.A.** Cryo-structuring of polymeric systems. Poly(vinyl alcohol)-based cryogels loaded with the poly(3-hydroxybutyrate) microbeads and the evaluation of such composites as the delivery vehicles for simvastatin / D.A. Michurov, T.K. Makhina, V. Siracusa, A.P. Bonartsev, V.I. Lozinsky, A.L. Iordanskii // Polymers. – 2022. – V. 14. – P. 2196.

3. **Michurov D.A.** Cryostructuring of polymeric systems. 61. Physicochemical properties of poly(vinyl alcohol) cryogels prepared on the basis of urea-containing DMSO-solutions of the polymer and evaluation of the resultant gel materials as potential drug carriers / D.A. Michurov, O.Yu. Kolosova, V.I. Lozinsky // Bulletin of the University of Karaganda – Chemistry. – 2022. – V. 107. - № 3. – P. 75-86.

4. **Мичуров Д.А.** Изучение криоструктурирования полимерных систем. 66. Свойства и микроструктура криогелей поливинилового спирта, сформированных в замороженном диметилсульфоксиде с добавками мочевины и далее гидратированных замещением органической среды на воду / Д.А. Мичуров, О.Ю.

Колосова, В.И. Лозинский // Коллоидный журнал. – 2023. – Т. 85. - № 6. – С. 768-780.

5. Колосова О.Ю., Лозинский В.И., **Мичуров Д.А.** Полимерная композиция для получения криогелей поливинилового спирта и способ повышения их жесткости и теплостойкости // Патент России № 2 678 281. 2019.

На диссертацию и автореферат поступили положительные отзывы:

- 1) От Бакеевой И.В., к.х.н., доцента кафедры химии и технологии высокомолекулярных соединений имени С.С. Медведева ФГБОУ ВО «МИРЭА - Российский технологический университет». Отзыв содержит замечания, а именно:
 - 1) «Хотелось бы получить разъяснения - как измеряли достоверный объем у образцов криогелей ПВС при трансформации «первичных» во «вторичные» (в процессе замены органического растворителя на воду), особенно для тех из них, которые имели крупные поры размером 50-350 мкм.»?
 - 2) «Утверждается, что при замене органического растворителя на воду из криогелей вымываются мочевины и диметилсульфоксида, однако нет экспериментальных данных о том, какое количество данных веществ вымывается из соответствующих криогелей ПВС.»?
 - 3) «Для лучшего понимания происходящих процессов и сравнения влияния поли-3-оксимасляной кислоты (ПОМК), которую применяли в работе либо в виде раствора полимера, либо дисперсного наполнителя, полученного предварительно, на свойства криогелей ПВС не хватает характеристик (среднего размера и коэффициента распределения частиц по размерам) микросфер ПОМК и пояснений о значениях используемых концентраций этих микросфер.»
 - 4) «Спорным является вывод о том, что наличие в композитном криогеле ПВС микросфер ПОМК (с и без макроскопических пор) способствует пролонгированному высвобождению натриевой соли ибупрофена, приведенные данные на рисунке 11 это не демонстрируют.»
- 2) от Кильдеевой Н.Р., профессора, д.х.н., заведующей кафедрой химии и технологии полимерных материалов и нанокомпозитов ФГБОУ ВО «Российский государственный университет им. А.Н. Косыгина (Технологии. Дизайн. Искусство)». Отзыв содержит одно замечание: «В работе композитные криогели,

содержащие ПОМК в той или иной форме, были подвергнуты гидратации в течение 7 циклов, а также за высвобождением симвастатина из носителя в водную среду наблюдали в течение примерно 300 часов, однако не приведены данные о возможном гидролизе ПОМК во время этих процессов».

3) От Кудайбергенова С.Е., профессора, д.х.н., директора частного учреждения «Институт полимерных материалов и технологий». Отзыв содержит одно замечание: «Принципиальных замечаний к работе нет, за исключением 1 опечатки.»

4) От Григорьева Т.Е., к.ф.-м.н., заместителя руководителя по научной работе Курчатовского комплекса НБИКС-природоподобных технологий. Отзыв не содержит замечаний.

В отзывах на автореферат указывается, что тема диссертационной работы является актуальной и направлена на получение и изучение новых представителей криогелей ПВС, а также возможности их применения в качестве систем доставки лекарственных веществ. Диссертационная работа Мичурова Д.А. обладает научной новизной, теоретической и практической значимостью.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается тем, что д.х.н. Гельперина С.Э. – специалист в области разработки полимерных систем, в том числе на основе полиоксиалканоатов, являющихся носителями лекарственных веществ; к.х.н. Вишневецкий Д.В. – специалист в области гелевых систем, включая и криогели ПВС, в которые заключены препараты нанодисперсного серебра.

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля Российской академии наук – один из ведущих многопрофильных институтов, в котором проводятся исследования в области медико-биологических технологий, а также создания новых композиционных материалов на основе полимеров, биомакромолекул, наноматериалов.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований получены важные результаты, обладающие **научной новизной**:

Впервые обнаружено, что замена в криогелях ПВС, сформированных в среде ДМСО или смеси ДМСО/ДМФА, органического растворителя на воду приводит к уменьшению их объема и массы, а также к повышению модуля упругости (примерно в 8 раз), чего практически не удастся достичь при получении криогелей замораживанием-оттаиванием водных растворов этого полимера.

Показано, что в среде органического растворителя (ДМСО) мочевины проявляет космотропные свойства и это приводит к возрастанию модуля упругости и температуры плавления образующихся криогелей. При концентрациях мочевины в исходном ДМСО-растворе полимера, близкой к пределу ее растворимости в ДМСО, происходит формирование криогелей ПВС с крупнопористой морфологией.

Впервые получены композитные криогели на основе ПВС с добавками поли-3-оксимасляной кислоты (ПОМК). Установлено, что с увеличением содержания частиц ПОМК в матрице криогеля ПВС повышается модуль упругости гелевого материала. Концентрация частиц ПОМК, их морфология являются средством регулирования времени высвобождения лекарственных веществ из композитных криогелей ПВС/ПОМК.

Теоретическая значимость исследования заключается в том, что **выявлены** корреляции в отношении влияния таких факторов, как состав растворителя, наличие в исходном растворе добавок мочевины, а также частиц ПОМК с различными характеристиками, на физико-механические, диффузионные свойства и структурные особенности ненаполненных и композитных криогелей ПВС.

Значение полученных соискателем результатов исследования для **практики** состоит в экспериментальном подтверждении *in vitro* возможности использования полученных в работе криогелей ПВС в качестве носителей как растворимых, так и малорастворимых в воде лекарственных веществ.

Достоверность результатов исследования определяется использованием современных физико-химических методов исследования, воспроизводимостью данных, полученных с помощью серии независимых экспериментов. Физико-механические характеристики изучены методом динамометрии. Структура

полученных криогелей ПВС исследована методами сканирующей электронной микроскопией и оптической микроскопией. Исследование диффузионных характеристик проводилось с помощью детектирования высвободившихся лекарственных веществ путем определения их УФ-спектра.

Личный вклад автора заключается в участии в постановке целей и задач исследования, планировании и проведении экспериментов по получению различных типов криогелей ПВС и микросфер поли-3-оксимаэлянной кислоты, изучении физико-механических характеристик и морфологии полученных образцов, изучении механизма и кинетики высвобождения лекарственных веществ из криогелей ПВС. Автором лично проведены обработка, систематизация результатов, написаны все разделы диссертационной работы. Совместно с научным руководителем проанализированы и обобщены результаты, сформулированы выводы и подготовлены публикации.

В ходе защиты диссертации были высказаны следующие критические замечания:

1. Вы приводите кинетические кривые релиза натриевой соли ибупрофена. Вы проводили количественный обсчет кинетических данных?
2. Натриевая соль ибупрофена практически полностью высвобождается через полтора часа. Это время достаточно или нет? Какие области практического применения могут быть у подобного рода форм ибупрофена в фармакологии и медицине?
3. Вы говорили о том, что наполнение гидрогеля приводит к уменьшению скорости высвобождения натриевой соли ибупрофена и связывали это с вероятной адсорбцией лекарственного вещества на наполнителе. Одновременно с этим вы измеряли пористость образцов? Возможно, такая разница в релизе просто вызвана разницей в доле микропор?
4. Как влияет молекулярная масса поливинилового спирта на формирование криогелей, их свойства? Какая была молекулярная масса поливинилового спирта в вашем исследовании?
5. Чем обусловлен выбор в качестве наполнителя поли-3-оксимаэлянной кислоты?
6. Какое количество ДМСО остается в геле при замещении ДМСО на воду?

7. Каким методом был определен модуль упругости?

8. Почему выбрано именно такое соотношение растворителей ДМСО:ДМФА=75:25?

Соискатель Мичуров Д.А. ответил на задаваемые ему в ходе заседания вопросы и привел собственную аргументацию:

1. В данной работе все обсчеты высвобождения лекарственных веществ из криогелей ПВС проводились с помощью функции Вейбулла, что достаточно для получения информации о кинетических особенностях высвобождения натриевой соли ибупрофена.

2. Поскольку практически все вещество высвобождается через полтора часа, то в данном случае мы говорим о «бурст-эффекте». Это необходимо, если мы хотим достичь необходимых концентраций лекарственного вещества за крайне короткий промежуток времени. Подобное может использоваться для ослабления воспалительных процессов.

3. Пористость образцов не была измерена, однако данные релиза были получены на основании серии воспроизводимых экспериментов. Было установлено, что из ненаполненных криогелей ПВС высвобождение натриевой соли ибупрофена происходит примерно за один и тот же промежуток времени с высокой сходимостью, а вот при введении частиц мы наблюдаем замедление высвобождения. Так что мы связываем это именно с наличием частиц поли-3-оксибутирата. Поры в криогеле ПВС занимают большой объем от самого геля и это система сообщающихся пор, поэтому если и есть какие-то перекрытия пор частицами, то это никак не влияет на высвобождение лекарственного вещества.

4. Известно, что чем выше молекулярная масса поливинилового спирта, тем более упругими получаются криогели. В нашем исследовании для получения криогелей был использован поливиниловый спирт с молекулярной массой 86 кДа и степенью деацетилирования около 100%. Также нами был использован поливиниловый спирт как стабилизатор эмульсии. В этом случае молекулярная масса полимера – 67 кДа, степень деацетилирования 96-88%.

5. Данный полимер нашел свое применение в биомедицинских областях, он активно используется, и одним из преимуществ использования данного вещества является то, что в отличие от, например, полимолочной кислоты, поли-3-

оксибутират не так сильно закисляет окружающие ткани организма при биодegradации.

6. Предварительны исследования показали, что примерно за сутки достигается равновесие концентраций растворенных веществ, поэтому мы рассчитали количество и концентрацию ДМСО при разном разбавлении. При числе смен растворителя 5 - 6 количество ДМСО в образце криогеля ничтожно. Известно, что большинство растворенных веществ при таких низких концентрациях на свойства криогелей ПВС практически не влияет. Количество определяли методом расчёта.

7. Модуль упругости определяли с помощью динамометрических кривых. Ставился образец, на него сверху давил индентор, далее по линейному участку деформационной кривой определяли модуль упругости.

8. В предварительных исследованиях было найдено, что при данном соотношении растворы ПВС замерзают при нужной нам температуре: $-21,6^{\circ}\text{C}$, а при других соотношениях, например, если диметилформамида больше, то растворы не замерзают при данной температуре.

На заседании 20 июня 2024 г. диссертационный совет принял решение: за получение новых представителей криогелей ПВС и исследованию их физико-химических свойств и структуры, а также оценки возможности их применения в качестве систем доставки лекарственных веществ, присудить Мичурову Дмитрию Алексеевичу ученую степень кандидата химических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 18 человек, из них 12 докторов наук по специальности 1.4.7. Высокомолекулярные соединения, участвовавших в заседании, из 26 человек, входящих в состав совета, дополнительно введены на разовую защиту 0 человек, проголосовали: за 17, против 0, недействительных бюллетеней 1.

Заместитель председателя диссертационного

совета 24.1.161.02, д.х.н., профессор

Ученый секретарь диссертационного

совета 24.1.161.02, к.х.н.

20. 06. 2024 г.



Серенко Ольга Анатольевна

Беломоина Наталия Михайловна