

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 212.243.05
НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«САРАТОВСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
Н.Г. ЧЕРНЫШЕВСКОГО» ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ
УЧЁНОЙ СТЕПЕНИ ДОКТОРА НАУК

аттестационное дело № _____
решение диссертационного совета от 26.09.2016 г. № 180

О присуждении Антипиной Марии Николаевне, гражданке РФ, учёной степени доктора физико-математических наук.

Диссертация «Полимерные мультислойные капсулы для обеспечения оптимального биоэффекта лекарственных препаратов и активных веществ» в виде рукописи по специальности 03.01.02 – биофизика выполнена в лаборатории «Дистанционно управляемые системы для тераностики» федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского».

Диссертация принята к защите 17 мая 2016 г., протокол № 1696, диссертационным советом Д 212.243.05 на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского» (Министерство образования и науки РФ), 410012, г. Саратов, ул. Астраханская, 83. Срок полномочий совета Д 212.243.05 приказом Рособрнадзора от 11.09.2009 г. № 1925-1840 продлен на период действия Номенклатуры специальностей научных работников, утвержденной приказом Минобрнауки России от 25.02.2009 г. №59. Приказом № 105/нк от 11 апреля 2012 года совет признан соответствующим «Положению о совете по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук», утвержденному приказом Минобрнауки РФ от 12 декабря

2011 г. № 2817. Приказами Минобрнауки №350/нк от 29.07.2013 г. и № 393/нк от 05.04.2016 г. в состав совета внесены изменения.

Соискатель Антипина Мария Николаевна, гражданка РФ, старший научный сотрудник лаборатории «Дистанционно управляемые системы для тераностики» федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского». В 2001 г. Антипина М.Н. с отличием окончила Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова. Диссертацию на соискание ученой степени кандидата физико-математических наук по специальности 03.01.02 Биофизика на тему «Исследование структуры и физико-химических свойств планарных модельных и биомолекулярных систем, получаемых методом Ленгмюра-Блоджетт» защитила в 2004 году, в диссертационном совете, созданном на базе Государственного образовательного учреждения «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова». Под научным руководством М.Н. Антипиной выполнена диссертация на соискание ученой степени кандидата физико-математических наук в ФГБОУ ВО «Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г.Чернышевского» и диссертация на соискание ученой степени доктора философии на базе факультета биотехнологий Национального Университета Сингапура.

Научный консультант – доктор химических наук, доцент Горин Дмитрий Александрович, профессор кафедры физики полупроводников факультета нано- и биомедицинских технологий ФГБОУ ВО «Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского».

Официальные оппоненты:

Фейгин Лев Абрамович, доктор физико-математических наук, профессор, главный научный сотрудник ФГУ «Федеральный научно-исследовательский центр «Кристаллография и фотоника» РАН», г. Москва,

Солдатов Александр Владимирович, доктор физико-математических наук, профессор, директор Международного исследовательского центра «Интеллектуальные материалы» ФГАОУ ВО «Южный федеральный

университет», г. Ростов-на-Дону,

Дыкман Лев Абрамович, доктор биологических наук, с.н.с., ведущий научный сотрудник ФГБУ науки Института биохимии и физиологии растений и микроорганизмов РАН, г. Саратов,

дали **положительные отзывы** на диссертацию.

Ведущая организация ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», г. Москва, в своём **положительном заключении**, подписанном заведующим кафедрой биофизики физического факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», доктором физико-математических наук, профессором Твердисловым Всеволодом Александровичем, утвержденном проректором федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова» – начальником управления научной политики и организации научных исследований, доктором физико-математических наук, профессором Федяниным Андреем Анатольевичем, указала, что диссертация Антипиной М.Н. является научно-квалификационной работой, выполненной на высоком методическом уровне. На основании выполненных автором исследований изложены научно обоснованные технологические решения в области микроинкапсулирования, внедрение которых вносит значительный вклад в развитие инновационной экономики страны.

Соискатель имеет 27 опубликованных работ по теме диссертации, в том числе 23 работы в рецензируемых изданиях, удовлетворяющих требованиям пунктов 12 и 13 «Положения о присуждении ученых степеней» (входящих в SCOPUS, WebofScience и/или Перечень ВАК). Наиболее значимые работы:

1. Trushina D.B., Bukreeva T.V., Antipina M.N. Size-Controlled Synthesis of Vaterite Calcium Carbonate by the Mixing Method: Aiming for Nanosized Particles // *Cryst. Growth Des.* 2016. Vol. 16, № 3. P. 1311–1319.

2. Lomova M.V., Brichkina A.I., Kiryukhin M.V., Vasina E.N., Pavlov A.M., Gorin D.A., Sukhorukov G.B., Antipina M.N. Multilayer Capsules of Bovine Serum Albumin and Tannic Acid for Controlled Release by Enzymatic Degradation // *ACS Appl. Mater. Interfaces.* 2015. Vol. 7, № 22. P. 11732–11740.

3. Kakran M., Muratani M., Tng W.Q.J., Liang H.Q., Trushina D.B., Sukhorukov G.B., Ng H.H., Antipina M.N. Layered polymeric capsules inhibiting

the activity of RNases for intracellular delivery of messenger RNA // J. Mater. Chem. B. 2015. Vol. 3, № 28. P. 5842–5848.

4. Trushina D.B., Bukreeva T.V., Kovalchuk M.V., Antipina M.N. CaCO₃ vaterite microparticles for biomedical and personal care applications // Mater. Sci. Eng. C. 2014. Vol. 45. P. 644–658.

5. She Z., Wang C.X., Li J., Sukhorukov G.B., Antipina M.N. Encapsulation of basic fibroblast growth factor by polyelectrolyte multilayer microcapsules and its controlled release for enhancing cell proliferation // Biomacromolecules. 2012. Vol. 13, № 7. P. 2174–2180.

6. Antipina M.N., Sukhorukov G.B. Remote control over guidance and release properties of composite polyelectrolyte based capsules // Adv. Drug Deliv. Rev. Elsevier B.V., 2011. Vol. 63, № 9. P. 716–729.

7. Lomova M.V., Sukhorukov G.B., Antipina M.N. Antioxidant Coating of Micronsize Droplets for Prevention of Lipid Peroxidation in Oil-in-Water Emulsion // ACS Appl. Mater. Interfaces. 2010. Vol. 2, № 12. P. 3669–3676.

8. She Z., Antipina M.N., Li J., Sukhorukov G.B. Mechanism of protein release from polyelectrolyte multilayer microcapsules // Biomacromolecules. 2010. Vol. 11, № 5. P. 1241–1247.

На автореферат поступило **6 положительных отзывов**, в которых отмечается высокий уровень работы, научная новизна полученных результатов, их теоретическая и практическая значимость. Отзывы поступили от:

1. **Свиридова Д.В.**, декана химического факультета Белорусского государственного университета, член-корр. НАН Беларуси, г. Минск, доктора химических наук – *без замечаний*;

2. **Кистенёва Ю.В.**, заместителя проректора по научной работе Национальный исследовательский Томский государственный университет, г. Томск, доктора физико-математических наук, профессора - *с замечанием*: «В качестве замечания к автореферату, не снижающего высокой оценки диссертации, следует отметить, что раздел, посвященный инкапсулированию основного фактора роста фибробластов FGF2, содержит достаточно детализированное описание параметров эксперимента, что не является необходимой составной частью автореферата как такового»;

3. **Шипулина А.**, профессора Института СВЧ техники и фотоники

Технического университета Дармштадта, г. Дармштадт – *с замечанием*: «При изучении антиоксидантной защитной функции капсул, содержащих ТК, постановка исследований во всех случаях исключала наличие света, т.е. все эксперименты проводились в темноте. Этим самым автоматически отсеивалось влияние ультрафиолета на процесс окисления активных компонентов капсул. С точки зрения того, что ультрафиолетовый свет способен инициировать процессы пероксидного окисления липидов, было бы важно знать, чем обосновывался подобный выбор экспериментальных условий в обсуждаемой части.»;

4. **Львова Ю.М.**, профессора Колледжа инженерии и науки Технического университета Луизианы, г. Растон, доктора физико-математических наук -*с замечаниями*: «1. В разделе, обсуждающем инкапсулирование основного фактора роста фибробластов (FGF2), автор показывает, что капсулы, загруженные FGF2, способствовали пролиферации клеток L929 и увеличению общего числа клеток в культуре, а также отмечается тот факт, что толщина капсул, то есть число слоев в оболочке, не оказывает существенного влияния на степень пролиферации. Было бы интересно узнать, чем объясняется подобный эффект. 2. Изучение кислотно-основных параметров системы ДекС-полиаргинин при шаговом нанесении полимерных слоев весьма любопытно с той позиции, что электролитический баланс системы однозначно оказывает влияние как на морфологию мультислоев, так и на их проницаемость. Однако в обсуждении в автореферате момента повторного увеличения рН среды при нанесении слоя полиаргинина (до рН 10) соискателем не указан источник катионов натрия для связывания карбонат-анионов.»;

5. **Иванова А.Н.**, ведущего научного сотрудника отдела фундаментальных и клинико-экспериментальных исследований ФГБУ «СарНИИТО» Минздрава России, доктора медицинских наук – *без замечаний*;

6. **Звягина А.В.**, научного руководителя Лаборатории оптической тераностики Нижегородского государственного университета имени Н.И. Лобачевского, доктора физико-математических наук – *без замечаний*.

С замечаниями соискатель согласился, а на ряд замечаний ею даны развернутые содержательные ответы.

Выбор официальных оппонентов обоснован их профессионализмом и научным авторитетом в области биофизики и в области исследований по теме диссертации, что подтверждается солидным количеством опубликованных научных работ. Выбор ведущей организации обоснован тем, что на базе ФГБОУ ВО «МГУ имени М.В. Ломоносова» ведутся широкомасштабные теоретические и прикладные биофизические исследования в области создания систем для контролируемой доставки лекарственных препаратов.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

- Создан новый метод инкапсулирования, позволяющий нагружать биodeградируемые мультислойные капсулы биологически активными веществами, чувствительными к изменению физико-химических параметров окружающей среды.

- Разработаны функциональные защитные капсулы, позволяющие полностью предотвратить перекисное окисление липидов инкапсулированного масла в течении двух недель хранения при 37 °С в темноте. Установлено влияние механизма антиоксидантной защиты и локализации антиоксиданта в капсуле на эффективность защиты.

- Исследован механизм высвобождения амфотерных молекул белка из мультислойных капсул, собранных посредством самоорганизации противоположно заряженных биосовместимых полиэлектролитов. Показана и раскрыта роль способа инкапсулирования и взаимодействия молекул содержимого капсулы с полимерной сеткой, как факторов, позволяющих контролировать такие физические параметры, как эффективность загрузки капсулы, скорость высвобождения и общее количество высвобождаемого вещества.

- Получены стабильные капсулы типа сывороточный белок/полифенол, обладающие селективной чувствительностью к действию протеолитических энзимов, и показана возможность нагружать капсулы как водорастворимым, так и водонерастворимыми соединениями. Установлено отсутствие вклада электростатических взаимодействий в стабилизацию структуры капсулы.

- Проведено систематическое исследование влияния присутствия

полиолов на морфологию и размер частиц карбоната кальция, синтезируемых при смешивании солей CaCl_2 и Na_2CO_3 . Установлено влияние количества спиртовых групп и вязкости солевых растворов, как факторов, способствующих стабилизации фазы фатерита и уменьшению размера синтезируемых поликристаллов. Определены условия получения наноразмерных частиц фатерита.

- Получены биodeградируемые нанокапсулы и произведена их загрузка низкомолекулярным веществом, служащим моделью некоторых противораковых лекарств, причём размер полученных нанокапсул соответствует размеру систем доставки лекарств, применимых в наномедицине.

Теоретическая значимость исследования обоснована вкладом в разработку новых мультислойных структур и методов получения полимерных мультислойных биodeградируемых капсул, исследованием типов молекулярных взаимодействий между слоями, а также выводами о механизме спонтанного высвобождения амфотерных макромолекул из полиэлектролитных капсул.

Исследование влияния присутствия полиолов на размер частиц фатерита, синтезируемого при смешивании эквимольных растворов солей, вносит вклад в общую систему теоретических знаний о процессах роста поликристаллов, в частности, о факторах, влияющих на размер частиц.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики заключается в том, что они послужат эмпирической базой для решения целого ряда задач биомедицины, а также технологий, применяемых в косметической и пищевой промышленности. В частности, результаты исследования являются основой для разработки биофармацевтических препаратов, средств адресной доставки в определённые отделы желудочно-кишечного тракта, средств персональной медицины, и наномедицины, а также пролекарств; способствуют сокращению количества используемых искусственных консервантов в косметике и продуктах питания.

Среди **других научных достижений** соискателя диссертационным советом отмечены 3 международных патента и патентные заявки:

1. Gastric resistant capsules for delivery of bioactives to small intestine. M. V. Kiryukhin, M. N. Antipina, G. B. Sukhorukov, H. Singh, B. Haigh, N. Roy, M.

Novoselova, SG Patent Application 10201508831S.

2. Process for manufacture of a micro-chamber array. M. V. Kiryukhin, A. V. Sadovoy, S. R. Gorelik, S. M. Man, M. N. Antipina, K. Chong, H. Y. Low, G. B. Sukhorukov, PCT Patent Application No. PCT/SG2011/000071.

3. Array of microcapsules for controlled loading of macromolecules, nanoparticles and other nanoscale items and a method of fabricating it. Kiryukhin M., Antipina M., Chong K., Low H. Y., Sukhorukov G. US8343773 B2, Date 2013-01-01.

Достоверность результатов диссертационной работы подтверждается использованием сертифицированного оборудования и наборов реагентов для получения образцов и аналитических данных; воспроизводимостью экспериментальных данных в пределах, установленных погрешностью измерений; опубликованием всех экспериментальных результатов, вошедших в работу, в авторитетных научных изданиях на основании положительных отзывов рецензентов, являющихся признанными экспертами в соответствующих областях науки. О достоверности полученных результатов свидетельствует также их согласованность с результатами, опубликованными другими авторами, и цитирование печатных работ соискателя.

Личный вклад соискателя является определяющим и состоит в формулировке целей, задач результатов и выводов диссертационной работы и принятии активного участия в получении и анализе всех экспериментальных результатов. Экспериментальные данные были получены либо непосредственно соискателем, либо сотрудниками и аспирантами возглавляемой ею научной группы. В последнем случае вклад соискателя состоял в постановке научной задачи, составлении протокола исследования, обсуждения результатов, координации и руководстве экспериментами, а также в подготовке результатов работ к публикациям.

На заседании 26.09.2016г. диссертационный совет пришёл к выводу о том, что диссертация представляет собой научно-квалификационную работу, полностью соответствующую требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 №842, предъявляемым к докторским диссертациям, и принял решение присудить Антипиной Марии Николаевне ученую степень доктора

физико-математических наук по специальности 03.01.02 – биофизика.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 17 человек, из них 7 докторов наук по профилю защищаемой диссертации, участвовавших в заседании, из 25 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за присуждение ученой степени – 17, против присуждения ученой степени – нет, недействительных бюллетеней – нет.

Председатель диссертационного совета

доктор физ.-мат. наук, профессор



Тучин Валерий

Викторович

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор физ.-мат. наук, профессор

26.09.2016г.

Павлов Алексей

Николаевич