

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 212.285.08,
СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО
АВТОНОМНОГО ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ ВЫСШЕГО
ОБРАЗОВАНИЯ «УРАЛЬСКИЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
ПЕРВОГО ПРЕЗИДЕНТА РОССИИ Б.Н. ЕЛЬЦИНА»,
МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ, ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ
СТЕПЕНИ КАНДИДАТА НАУК

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 03.12.2018 г. № 35

О присуждении Кожиховой Ксении Вадимовне, гражданство Российской Федерации, ученой степени кандидата химических наук.

Диссертация «Синтез новых носителей лекарственных веществ на основе полисахаридов и фосфолипидов» по специальности 02.00.03 – Органическая химия принята к защите 28 сентября 2018 г. (протокол заседания № 22) диссертационным советом Д 212.285.08, созданным на базе ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина», Минобрнауки России, 620002, г. Екатеринбург, ул. Мира, 19; созданным приказом Минобрнауки России № 105/нк от 11.04.2012 г.

Соискатель, Кожихова Ксения Вадимовна, 1990 года рождения.

В 2014 г. окончила ФГАОУ ВПО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина» по направлению подготовки 240700 Биотехнология; в 2018 г. окончила очную аспирантуру ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина» по направлению подготовки 04.06.01 Химические науки (Органическая химия); работает в должности

младшего научного сотрудника лаборатории пептидных иммуногенов ФГБУ «Государственный научный центр «Институт иммунологии», г. Москва, Федеральное медико-биологическое агентство (ФМБА России).

Диссертация выполнена на кафедре технологии органического синтеза Химико-технологического института ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина», Минобрнауки России.

Научный руководитель – доктор химических наук, Миронов Максим Анатольевич, ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина», Химико-технологический институт, кафедра технологии органического синтеза, профессор.

Официальные оппоненты:

Красавин Михаил Юрьевич, доктор химических наук, профессор, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», лаборатория химической фармакологии, заведующий;

Федорова Ольга Васильевна, кандидат химических наук, ФГБУН Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского Уральского отделения Российской академии наук, г. Екатеринбург, лаборатория гетероциклических соединений, старший научный сотрудник

дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация – ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва – в своем положительном отзыве, подписанном Никитиной Евгенией Валентиновной, кандидатом химических наук, заместителем декана факультета физико-математических и естественных наук; Сорокиной Еленой Анатольевной, кандидатом химических наук, доцентом, заместителем заведующего кафедрой органической химии, и Титовым Александром Анатольевичем, кандидатом химических наук, старшим преподавателем кафедры органической химии, указала, что диссертация Кожиховой К.В. является законченной научно-

квалификационной работой, которая посвящена разработке новых комплексных полисахарид-липосомальных носителей, обладающих настраиваемыми физико-химическими, поверхностными и биологическими свойствами, в качестве доставки лекарственных средств. Диссертационная работа К.В. Кожиховой по своей актуальности, научной новизне, практической значимости полностью соответствует п. 9 Положения о присуждении учёных степеней, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия.

Соискатель имеет 23 опубликованные работы, в том числе по теме диссертации опубликовано 23 работы, из них в рецензируемых научных изданиях опубликовано 6 работ.

Другие публикации по теме диссертации представлены в виде 1 главы в монографии; 16 тезисов, опубликованных в сборниках материалов всероссийских (5) и международных (11) научных конференций. Общий объем опубликованных работ – 5,78 п.л., авторский вклад – 2,97 п.л.

В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах.

Наиболее значительные научные работы по теме диссертации:

статьи в рецензируемых научных журналах, определенных ВАК:

1. **Кожихова К.В.** Синтез водорастворимых производных хитозана и их использование для стабилизации липосомальных суспензий / В.С. Пономарев, К.В. Кожихова, И.Д. Шулёпов, М.И. Токарева, М.А. Миронов // Известия академии наук. Серия химическая. – 2014. – №7. – С. 1619-1623; 0.60 п.л./0.30 п.л. (Scopus и WoS)

2. **Kozhikhova K.V.** Preparation of chitosan-coated liposomes as a novel carrier system for the antiviral drug Triazavirin / K.V. Kozhikhova, M.N. Ivantsova, M.I. Tokareva, I.D. Shulepov, A.V. Tretiyakov, L.V. Shaidarov, V.L.

Rusinov, M.A. Mironov // Pharmaceutical Development and Technology. – 2018. – V.23. – №4. – P. 334-342; 1.20 п.л./0.60 п.л. (Scopus и WoS)

3. **Кожихова К.В.** Химически сшитые микрогели, полученные на основе пектина, как новый способ доставки локальных анестетиков / К.В. Кожихова, Д.А. Толстых, И.Д. Шулепов, Д.О. Кузнецова, М.А. Миронов // Биофармацевтический журнал. – 2018. – Т.10. - №3. – P. 41-50; 1.10 п.л./0.55 п.л. (Scopus)

4. **Kozhikhova K.V.** Preparation of Composite Liposomes for Targeted Drug Delivery / K.V. Kozhikhova, M.A. Mironov, V.S. Ponomarev, I.D. Shulepov, M.N. Ivantsova // 6th International Conference proceedings Nanocon 2014. – Brno, 2014. – P. 518-52; 0.6 п.л./0.4 п.л. (Scopus и WoS)

5. **Kozhikhova K.V.** Synthesis of polyampholyte microgels from pectin or cellulose and their application as pH-responsive emulsifiers / M.A. Mironov, K.V. Kozhikhova, I.D. Shulepov, V.S. Ponomarev, V.A. Bakulev // Chemické Listy. – Prague, 2014. – P. 913; 0.04 п.л./0.02 п.л. (WoS)

6. **Kozhikhova K.V.** Mucoadhesive Pectin-Based Cross-Linked Microgels / D.A. Tolstych, K.V. Kozhikhova, M.A. Mironov // RAN'17 Congress Proceedings. – Barcelona: Avestia Publishing, 2017. – № 113; 0.12 п.л./0.06 п.л. (Scopus и WoS)

Глава в монографии:

7. **Кожихова К.В.** Создание липосомальной лекарственной формы на основе субстанции Триазавирин // Триазавирин – противовирусный препарат нового поколения / К.В. Кожихова, М.А. Миронов, М.Н. Иванцова, М.И. Токарева, В.Л. Русинов, В.Н. Чарушин, О.Н. Чупахин. – Екатеринбург: Изд-во Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН, 2016. – Гл. 6.1. – С. 222-240. УДК: 615.038 + 315.281.8 (1.20 п.л. / 0.60 п.л.)

На автореферат поступили положительные отзывы:

1. Лагусевой Елены Ивановны, канд. техн. наук, доц., доцента кафедры технологии полимерных материалов ФГБОУ ВО «Тверской

государственный технический университет» г. Тверь. Содержит замечания и вопросы:

а) С какой целью проводится двухстадийная экструзия формирования липосом через неорганические мембраны с размером пор 200 нм и 100 нм последовательно? В автореферате указаны только мембраны Anotop 200 нм из оксида алюминия, трековые поликарбонатные мембраны Nucleopore 200 нм и поливинилфторидные мембраны Whatman PVDF 220 нм (с. 7).

б) Можно ли применять предложенную систему лекарственной доставки не только для препарата Триазавирин? Есть ли критерии применимости разработанной системы лекарственной доставки при выборе лекарственных препаратов?

2. Жарниковой Ирины Викторовны, д-ра биол. наук, ведущего научного сотрудника научно-производственной лаборатории препаратов для диагностики особо опасных и других инфекций Федерального казенного учреждения здравоохранения «Ставропольский научно-исследовательский противочумный институт» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, г. Ставрополь. Без замечаний.

3. Кометиани Илоны Бучуевны, канд. биол. наук, доц., заведующего кафедрой химии ФГБОУ ВО «Курский государственный университет», г. Курск. Без замечаний.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается их широкой известностью своими достижениями в области органической и медицинской химии, их высокой научной компетентностью в области мультикомпонентных реакций, в частности, химии гетероциклических соединений, представляющих интерес в качестве лекарственных кандидатов, и способностью определить научную и практическую ценность диссертации.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

– **проведено систематическое изучение** возможностей химической полимерной модификации лекарственных носителей и возможностей получения полимеров с заданными физико-химическими и биологическими свойствами;

– **разработаны методы синтеза** производных хитозана и сшитых полисахаридных микрогелей с применением бифункционального полигалактуронилгидразида с помощью четырехкомпонентной реакции Уги; и синтеза динамических комбинаторных библиотек на основе полигалактуронилгидразонов, обладающих высокой селективностью связывания замещенных аминокислот;

– **предложен новый подход** к синтезу полимерных микрокапсул на поверхности сформированных липидных везикул, показана возможность получения стабильных композитных липосом с низкой полидисперсностью;

– **разработан метод** получения липосом с хорошими мукоадгезивными свойствами с использованием производных полигалактуронилгидразида;

– **показана перспектива** применения предложенных лекарственных форм для контролируемой доставки биологически активных соединений через слизистые оболочки.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

– **предложены универсальные** методы, применимые к стабилизации и модификации терапевтических систем лекарственной доставки, включающих новые амфифильные производные холина;

– **разработан новый подход** к синтезу субмикронных носителей лекарственных средств на основе фосфолипидов, пектина и хитозана с использованием методологии многокомпонентной реакции Уги;

– **исследовано влияние** исходных реагентов в реакциях модификации полигалактуронилгидразида на распределение частиц по размерам и плотность сшивки;

– **показана** возможность введения флуоресцентных меток, как в липидный бислой, так и в полисахаридное покрытие, с этой целью был разработан новый метод получения флуоресцентно-меченного изоцианида с помощью трехкомпонентной реакции между изоцианидами, енаминами и изотиоцианатом родамина В.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

– **разработаны** стабильные комплексные полисахарид-липосомальные системы, обладающие широким потенциалом применения, в том числе хитозан-липосомальная форма для интраназальной доставки противовирусного препарата Триазавирин и микрогель для трансбуккальной доставки модельного локального анестетика;

– **выявлено**, что полученные носители относятся к нетоксичным и малотоксичным системам, обладают повышенными мукоадгезивными свойствами в экспериментах *in vitro* и сродством к слизистым тканям и мукоидным секретам *in vivo*.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

– **для экспериментальных работ** использовались современные методы исследования и актуальные синтетические подходы, позволяющие получать воспроизводимые результаты для сложных многокомпонентных систем;

– **теория** построена на передовых научных положениях, которые согласуются с мировыми экспериментальными результатами по теме диссертации и находят эмпирические подтверждения в данной работе;

– **идея базируется** на использовании известных природных полимеров для химической модификации с целью получения настраиваемых многофункциональных лекарственных носителей, обладающих биосовместимостью;

– **установлено**, что полученные результаты обладают статистической достоверностью и не противоречат данным, полученным ранее по рассматриваемому направлению исследований;

– **использованы** современные синтетические подходы, методы физико-химического анализа и оценки биологических свойств с последующей обработкой и анализом экспериментальной информации.

Личный вклад соискателя состоит в анализе и обобщении имеющихся литературных данных по способам химической модификации и адресного нацеливания лекарственных носителей, проведении экспериментов с помощью многокомпонентных реакций и подходов динамической комбинаторной химии, формулировании и проверки научных гипотез в результате проведения химических и биологических экспериментов, обработке, анализе и обобщении полученных спектральных данных и результатов исследований, подготовке результатов научной работы к публикации и презентации полученных данных на всероссийских и международных конференциях.

Диссертационная работа Кожиховой К.В. является завершенной, самостоятельной научно-квалификационной работой, соответствующей требованиям п. 9 Положения о присуждении ученых степеней. В работе решена научная задача синтеза комплексных терапевтических систем на основе полисахаридов и фосфолипидов, обладающих настраиваемыми физико-химическими, поверхностными и биологическими свойствами, с использованием вариаций многокомпонентной реакции Уги и подходов динамической комбинаторной химии, имеющая важное значение для органической и медицинской химии.

На заседании 03 декабря 2018 г. диссертационный совет принял решение присудить Кожиховой К.В. ученую степень кандидата химических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 21 человека, из них 13 докторов наук по специальности

рассматриваемой диссертации, участвовавших в заседании, из 24 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за – 21, против – нет, недействительных бюллетеней – нет.

Председатель

диссертационного совета

 Чупахин Олег Николаевич

Ученый секретарь

диссертационного совета

 Пospelова Татьяна Александровна

03.12.2018 г.

