



«УТВЕРЖДАЮ»

И.о. ректора РХТУ им. Д.И. Менделеева,
д.х.н., проф. Е.В. Румянцев

« 18 » октября 2024 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация на тему: «Электростатическое связывание доксорубицина и бычьего сывороточного альбумина самоорганизующимися в водных средах сополимерами N-винил-2-пирролидона с акриловой кислотой» по научной специальности 1.4.7. Высокомолекулярные соединения выполнена на кафедре биоматериалов федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева».

В процессе подготовки диссертации Нечаева Анна Михайловна, «18» июля 1996 г. рождения, являлась аспирантом кафедры биоматериалов федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева» с 01 сентября 2020 г. по 31 августа 2024 г. и в настоящее время работает старшим преподавателем кафедры биоматериалов федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева».

Справка о сдаче кандидатских экзаменов выдана федеральным государственным бюджетным образовательным учреждением высшего образования «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева» в 2024 году.

Научный руководитель – Межуев Ярослав Олегович, доктор химических наук по специальности 02.00.06 Высокомолекулярные соединения, доцент, заведующий кафедрой биоматериалов федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева».

По результатам рассмотрения диссертации на тему: «Электростатическое связывание доксорубицина и бычьего сывороточного альбумина самоорганизующимися в водных средах сополимерами N-винил-2-пирролидона с акриловой кислотой» принято следующее заключение.

Актуальность темы диссертационной работы обусловлена ее направленностью на установление закономерностей электростатического связывания модельного противоопухолевого препарата доксорубицина и бычьего сывороточного альбумина самоорганизующимися в водных средах

сополимерами N-винил-2-пирролидона с акриловой кислотой для возможного применения в терапии онкологических заболеваний и получения контрастных агентов, востребованных в ультразвуковой диагностике. Разработанные подходы могут быть перспективны для возможного использования в диагностике и комбинированной терапии опухолевых заболеваний, что отвечает приоритетам, обозначенным в «Национальной онкологической программе 2030». Об актуальности темы диссертационной работы также свидетельствует ее финансовая поддержка Министерством науки и высшего образования Российской Федерации (соглашение № 075-15-2020-792, уникальный идентификатор контракта RF ---- 190220X0031).

Научная новизна заключается в следующем:

- показана возможность получения газонаполненных микропузырьков перспективных для ультразвуковой диагностики на основе интерполимерных комплексов бычьего сывороточного альбумина и амфифильных сополимеров N-винил-2-пирролидона с акриловой кислотой, образующихся посредством электростатических взаимодействий между ионизирующимися функциональными группами макромолекул;
- в рамках кинетической модели для обратимых реакций первого порядка дано количественное описание экспериментальной динамики высвобождения доксорубина, рассчитаны константы скорости высвобождения и связывания доксорубина при различных концентрациях и составах амфифильных сополимеров N-винил-2-пирролидона с акриловой кислотой, а также вычислены стандартные термодинамические параметры для процесса высвобождения доксорубина в нейтральной среде;
- показано, что в нейтральной среде высвобождение электростатически иммобилизованного доксорубина происходит в кинетической области с энергией активации 40,7 кДж/моль, тогда как связывание реализуется в диффузионной области с энергией активации 5,6 кДж/моль;
- рассчитаны значения стандартной энтальпии и стандартной энтропии процесса высвобождения электростатически иммобилизованного доксорубина, которые составили 35 кДж/моль и 98 Дж/(моль*К) соответственно и согласуются с высвобождением доксорубина в нейтральной среде посредством переноса протона от солевой формы доксорубина к карбоксилат-анионам остатков акриловой кислоты;
- установлено значительное увеличение равновесной конверсии процесса высвобождения доксорубина при переходе из нейтральной среды в кислую среду, что может обеспечить таргетирование доставки противоопухолевого препарата.

Теоретическая и практическая значимость. Установлены кинетические закономерности и рассчитаны изменения стандартных термодинамических функций для процесса высвобождения электростатически иммобилизованного доксорубина агрегатами цепей амфифильного сополимера N-винил-2-пирролидона с акриловой кислотой с концевой гидрофобной н-октадецилтиогруппой. Обнаружено, что изменение состава и концентрации амфифильных сополимеров N-винил-2-пирролидона с акриловой кислотой, а также температуры и pH среды оказывает значительное воздействие на

скорость высвобождения электростатически иммобилизованного доксорубина. Показано образование интерполимерных комплексов амфифильных сополимеров N-винил-2-пирролидона с акриловой кислотой при взаимодействии с бычьим сывороточным альбумином, стабилизированных электростатическими взаимодействиями ионизированных функциональных групп.

Практическая значимость диссертации состоит в установлении значительного увеличения равновесной конверсии высвобождения электростатически иммобилизованного доксорубина при переходе из нейтральной среды в кислую среду, что может представлять интерес для таргетной терапии опухолевых заболеваний. Разработаны подходы к формированию контрастных газонаполненных микропузырьков на основе комплексов бычьего сывороточного альбумина с амфифильными сополимерами N-винил-2-пирролидона и акриловой кислоты, представляющих интерес для усиления акустического отклика в ультразвуковой диагностике.

Работа характеризуется логичностью построения, аргументированностью основных научных положений и выводов, а также четкостью изложения.

Основные положения диссертации получили полное отражение в **четырёх** статьях в рецензируемых изданиях, индексируемых в международных базах данных Web of Science и Scopus.

Результаты диссертации представлены на международных конференциях, в том числе на: XV Международная научно-практическая конференция «Образование и наука для устойчивого развития» (Москва, 2023), XII International Conference on Chemistry for Young Scientists «Mendeleev 2021» (Санкт-Петербург, 2021), XII International Conference «Biomaterials and Nanobiomaterials: Recent Advances Safety – Toxicology and Ecology Issues» (Ираклион, Греция, 2021), X Международная научно-практическая конференция «Молекулярная диагностика 2021» (Москва, 2021).

Публикации в изданиях, индексируемых в международных базах данных:

1. Nechaeva A.M. The Synthesis and Properties of a New Carrier for Paclitaxel and Doxorubicin Based on the Amphiphilic Copolymer of N-vinyl-2-pyrrolidone and Acrylic Acid / A.M. Nechaeva, A.A. Artyukhov, A.L. Luss, M.I. Shtilman, A.Y. Svistunova, M.V. Motyakin, I.I. Levina, E.G. Krivoborodov, I.Y. Toropygin, E.M. Chistyakov, A.M. Tsatsakis, L. Gurevich, Y.O. Mezhev // *Macromolecular Chemistry and Physics*. – 2022. – V. 223. – № 17. – P. 2200081. DOI: 10.1002/macp.202200081 (Scopus, Web of Science).
2. Artyukhov A.A. Nanoaggregates of Biphilic Carboxyl-Containing Copolymers as Carriers for Ionically Bound Doxorubicin / A.A. Artyukhov, A.M. Nechaeva, M.I. Shtilman, E.M. Chistyakov, A.Y. Svistunova, D.V. Bagrov, A.N. Kuskov, A.O. Docea, A.M. Tsatsakis, L. Gurevich, Y.O. Mezhev // *Materials*. – 2022. – V. 15. – № 20. – P. 7136. DOI: 10.3390/ma15207136 (Scopus, Web of Science).
3. Estifeeva T.M. Hybrid (bovine serum albumin)/poly (N-vinyl-2-pyrrolidone-co-acrylic acid)-shelled microbubbles as advanced ultrasound contrast

agents / T.M. Estifeeva, R.A. Barmin, P.G. Rudakovskaya, A.M. Nechaeva, A.L. Luss, Y.O. Mezhuev, V.S. Chernyshev, E.G. Krivoborodov, O.A. Klimenko, O.A. Sindeeva, P.A. Demina, K.S. Petrov, R.N. Chuprov-Netochin, E.P. Fedotkina, O.E. Korotchenko, E.A. Sencha, A.N. Sencha, M.I. Shtilman, D.A. Gorin // ACS Applied Bio Materials. – 2022. – V. 5. – № 7. – P. 3338-3348. DOI: 10.1021/acsabm.2c00331 (Scopus, Web of Science).

4. Kuskov A.N. Kinetics and mechanism of synthesis of carboxyl-containing N-vinyl-2-pyrrolidone telechelics for pharmacological use / A.N. Kuskov, A.L. Luss, I.A. Gritskova, M.I. Shtilman, M.V. Motyakin, I.I. Levina, A.M. Nechaeva, O.Y. Sizova, A.M. Tsatsakis, Y.O. Mezhuev // Polymers. – 2021. – V. 13. – № 15. – P. 2569. DOI: 10.3390/polym13152569 (Scopus, Web of Science).

Доклады на международных научных мероприятиях:

1. Кичатова А.А. Молекулярная архитектура амфифильных сополимеров N-винил-2-пирролидона и акриловой кислоты для стабилизации оболочки белковых микропузырьков / А.А. Кичатова, А.М. Нечаева, Т.М. Естифеева // XV Международная научно-практическая конференция: Образование и наука для устойчивого развития. 18 – 21 апреля 2023 г. – Россия, г. Москва. – Ч. 2. – С. 69 - 71.

2. Садкова П.С. Наноразмерные частицы бифильных сополимеров N-винил-2-пирролидона для доставки комбинаций лекарственных средств / П.С. Садкова, А.М. Нечаева, Ф.У. Азимкулов, А.А. Жукова, Н.С. Чмелюк // XV Международная научно-практическая конференция: Образование и наука для устойчивого развития. 18 – 21 апреля 2023 г. – Россия, г. Москва. – Ч. 2. – С. 112 - 114.

3. Nechaeva A.M. Preparation of functionalized amphiphilic copolymers of poly-N-vinylpyrrolidone and acrylic acid for drug delivery systems / A.M. Nechaeva, A.A. Zhukova, M.A. Maslak, T.M. Shashkova, A.L. Luss, A.N.Kuskov // XII International Conference on Chemistry for Young Scientists «Mendeleev 2021». 6 – 10 сентября 2021 г. – Россия, г. Санкт-Петербург. – С. 450.

4. Luss A.L. Micellar nanosystems based on functionalized amphiphilic copolymers of N-vinylpyrrolidone for creating theranostic platforms / A.L. Luss, A.M. Nechaeva, P.P. Kulikov, L. Gurevich, C.P. Pennisi, M.A. Maslak, A.A. Zhukova, A.N. Kuskov, M.I. Shtilman // 12th International Conference «Biomaterials and Nanobiomaterials: Recent Advances Safety – Toxicology and Ecology Issues». 27 сентября – 4 октября 2021 г. – Греция, г. Ираклион. – С. 20 - 21.

5. Shashkova T.M. Amphiphilic carboxyl containing copolymers of N-vinylpyrrolidone / T.M. Shashkova, A.M. Nechaeva, A.L. Luss, Y.O. Mezhuev // 12th International Conference «Biomaterials and Nanobiomaterials: Recent Advances Safety – Toxicology and Ecology Issues». 27 сентября – 4 октября 2021 г. – Греция, г. Ираклион. – С. 23.

6. Нечаева А.М. Мицеллярные наносистемы на основе амфифильных сополимеров акриловой кислоты и N-винилпирролидона для создания тераностических платформ / А.М. Нечаева, А.Л. Лусс, П.П. Куликов, L. Gurevich, C.P. Pennisi, А.А. Жукова, М.А. Маслак, М.И. Штильман // X Юбилейная международная научно-практическая конференция «Молекулярная диагностика». 9-11 ноября 2021 г. – Россия, г. Москва. – С. 159.

По тематике, методам исследования, предложенным новым научным положениям диссертация соответствует паспорту научной специальности 1.4.7. Высокомолекулярные соединения в части 2, 4, 9.

Автореферат отражает основное содержание диссертации.

Диссертация Нечаевой Анны Михайловны является завершенной научно-квалификационной работой, содержащей результаты, полученные на основании исследований, проведенных на высоком научном и техническом уровне с применением современных методов исследования. Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные автором, теоретически обоснованы и не вызывают сомнений. Представленные в работе результаты принадлежат Нечаевой Анне Михайловне; они оригинальны, достоверны и отличаются научной новизной и практической значимостью.

С учетом научной зрелости автора, актуальности, научной новизны и практической значимости работы, а также ее соответствия требованиям Положения о порядке присуждения ученых степеней в федеральном государственном бюджетном учреждении высшего образования «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева», предъявляемым к подобным работам, диссертация на тему: «Электростатическое связывание доксорубина и бычьего сывороточного альбумина самоорганизующимися в водных средах сополимерами N-винил-2-пирролидона с акриловой кислотой» рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.7. Высокомолекулярные соединения.

Диссертация рассмотрена на заседании кафедры биоматериалов состоявшемся «2» октября 2024 года, протокол № 8.

В обсуждении приняли участие: заведующий кафедрой, д.х.н., доцент Межуев Я.О., д.х.н., профессор Артюхов А.А., д.х.н., профессор Штильман М.И., к.х.н., доцент Крайник И.И., ассистент Плющий И.В., ассистент Татосян Г.К.

Принимало участие в голосовании 4 человека. Результаты голосования: «За» - 4 человека, «Против» - нет, «Воздержались» - нет, протокол № 8 от «2» октября 2024 г.

Председатель заседания,
д.х.н., профессор кафедры биоматериалов



А.А. Артюхов

Секретарь заседания,
к.х.н., доцент кафедры биоматериалов



И.И. Крайник

ПРОТОКОЛ

заседания кафедры биоматериалов федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева»
от «2» октября 2024 г. № 8

Присутствовали: заведующий кафедрой, д.х.н., доцент Межуев Я.О., профессор, д.х.н., профессор Штильман М.И., д.х.н., профессор Артюхов А.А., к.х.н., доцент, Крайник И.И., старший преподаватель Нечаева А.М., ассистент Плющий И.В., ассистент Татосян Г.К.
Всего присутствовало: 7 человек.

ПОВЕСТКА ДНЯ

Предварительное рассмотрение диссертационной работы Нечаевой Анны Михайловны старшего преподавателя кафедры биоматериалов федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева» на тему: «Электростатическое связывание доксорубицина и бычьего сывороточного альбумина самоорганизующимися в водных средах сополимерами N-винил-2-пирролидона с акриловой кислотой».

Работа выполнена на кафедре биоматериалов федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева».

Тема диссертационной работы «Электростатическое связывание доксорубицина и бычьего сывороточного альбумина самоорганизующимися в водных средах сополимерами N-винил-2-пирролидона с акриловой кислотой» и научный руководитель доктор химических наук, доцент, заведующий кафедрой биоматериалов федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева» Межуев Ярослав Олегович утверждены на заседании Ученого совета Института химии и проблем устойчивого развития (протокол № 2 от 18 сентября 2024 г).

СЛУШАЛИ:

Сообщение Нечаевой Анны Михайловны, изложившей основное содержание своей диссертационной работы.

Нечаевой Анне Михайловне были заданы следующие вопросы:

Крайник И.И.: Каким образом были рассчитаны среднечисловые молекулярные массы синтезированных амфифильных сополимеров N-винил-2-пирролидона и акриловой кислоты по результатам обратного титрования?

Крайник И.И.: Какая погрешность определения среднечисловых молекулярных масс амфифильных сополимеров N-винил-2-пирролидона и акриловой кислоты методом анализа концевых групп?

Артюхов А.А.: Почему высвобождение доксорубина осуществляется в кинетической области, а его связывание реализуется в диффузионной области?

Артюхов А.А.: Какие экспериментальные данные указывают на перенос протона от протонированной аминогруппы солевой формы доксорубина к карбоксилат-анионам амфифильного сополимера N-винил-2-пирролидона и акриловой кислоты в процессе высвобождения доксорубина в нейтральной среде?

Штильман М.И.: Возможно ли использование амфифильных сополимеров N-винил-2-пирролидона и акриловой кислоты для иммобилизации других, отличных от доксорубина, аминоксодержащих фармакологически активных веществ в целях обеспечения их контролируемого высвобождения?

Крайник И.И.: Определены ли константы сополимеризации для N-винил-2-пирролидона и акриловой кислоты в подобных или аналогичных условиях?

Крайник И.И.: Влияет ли очистка амфифильных сополимеров N-винил-2-пирролидона и акриловой кислоты диализом на их состав и среднечисловую молекулярную массу?

Артюхов А.А.: Почему в качестве модельного фармакологически активного вещества был выбран именно доксорубин?

Межуев Я.О.: Приведенные концентрации паклитаксела соответствуют исходным концентрациям этого лекарства в системе при проведении его иммобилизации или характеризуют количество включенного препарата в наноразмерные агрегаты?

Татосян Г.К.: Какие приближения использовались при расчете стандартных термодинамических параметров высвобождения доксорубина?

Плющий И.В.: Данные системы весьма перспективны для доставки некоторых классов биологически активных веществ. Предпринимались ли попытки внедрения полученных результатов в процессе апробации диссертации?

Штильман М.И.: Определенные в диссертации значения констант передачи цепи на меркаптаны рассчитаны при записи уравнения Майо относительно среднечисловых молекулярных масс или среднечисловых степеней полимеризации?

Артюхов А.А.: Была ли охарактеризована стехиометрия для описанного в диссертации процесса образования интерполимерных комплексов амфифильных сополимеров N-винил-2-пирролидона и акриловой кислоты с бычьим сывороточным альбумином?

В обсуждении приняли участие: заведующий кафедрой биоматериалов, д.х.н., доцент Межуев Я.О., д.х.н., профессор Артюхов А.А., д.х.н., профессор Штильман М.И., к.х.н., доцент Крайник И.И., ассистент Плющий И.В., ассистент Татосян Г.К.

ПОСТАНОВИЛИ:

Заслушав и обсудив диссертационную работу Нечаевой Анны Михайловны, принять следующее заключение по диссертации на тему: «Электростатическое связывание доксорубицина и бычьего сывороточного альбумина самоорганизующимися в водных средах сополимерами N-винил-2-пирролидона с акриловой кислотой».

Председатель заседания,
д.х.н., профессор кафедры биоматериалов



А.А. Артюхов

Секретарь заседания,
к.х.н., доцент кафедры биоматериалов



И.И. Крайник