

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу

Нечаевой Анны Михайловны

на тему: «Электростатическое связывание доксорубицина и бычьего сывороточного альбумина самоорганизующимися в водных средах сополимерами N-винил-2-пирролидона с акриловой кислотой», представленную на соискание
ученой степени кандидата химических наук
по научной специальности 1.4.7. Высокомолекулярные соединения

Установление физико-химических закономерностей высвобождения иммобилизованных полимерами лекарственных препаратов, разработка новых подходов к иммобилизации растворимых в воде лекарств, а также поиск полимеров и композитов пригодных для усиления акустического отклика при ультразвуковой диагностике, составляют важные научно-практические задачи химии полимеров медико-биологического назначения. К категории исследований, направленных на решение перечисленных выше задач бесспорно относится диссертация Нечаевой Анны Михайловны «Электростатическое связывание доксорубицина и бычьего сывороточного альбумина самоорганизующимися в водных средах сополимерами N-винил-2-пирролидона с акриловой кислотой», **актуальность темы которой бесспорна и сомнений не вызывает.**

Структура диссертации представлена следующими разделами: введение, обзор литературы, экспериментальная часть, результаты и обсуждение, заключение, список литературы, а также список сокращений и условных обозначений. Диссертация изложена логично, имеет значительный объем – 156 страниц, достаточно иллюстрирована – 71 рисунок, а также содержит 10 таблиц.

Во введение дана общая характеристика научно-квалификационной работы, отмечена цель, научная новизна, теоретическая и практическая значимость, обозначены задачи, указан личный вклад автора, приведены сведения об апробации и публикациях по теме диссертации. По теме диссертации А.М. Нечаевой в соавторстве опубликовано 10 печатных работ, 4 из которых в рецензируемых журналах, входящих в базы данных Scopus и Web of Science, причем все 4 журнала входят в Q1/Q2 по SJR. Апробация результатов осуществлена их представлением в

6 докладах международных конференций. По совокупности проведенной апробации результатов и количества публикаций в ведущих рецензируемых журналах, диссертация А.М. Нечаевой соответствует требованиям к кандидатским диссертациям.

Обзор литературы охватывает ряд источников преимущественно достаточно современных, отдавая предпочтение классическим работам в области получения и применения амфифильных гомополимеров и сополимеров.

В главе «Экспериментальная часть» суммировано описание свойств и характеристик исходных веществ и материалов, методик проведения синтезов, а также использованных стандартных методов исследования, включая марки приборов и их производителей. Описание методик достаточно подробное для их воспроизведения.

В главе «Результаты и обсуждение» сосредоточена основная содержательная часть диссертации. Дано описание выявленным закономерностям самосборки амфифильных сополимеров N-винил-2-пирролидона и акриловой кислоты в водных средах, установлены зависимости критической концентрации агрегации и усредненных диаметров агрегатов макромолекулярных цепей от длины гидрофобного блока, среднечисловой молекулярной массы, соотношения остатков сомономерных звеньев. Впервые продемонстрирована возможность применения теории обратимых реакций первого порядка для описания процессов кулоновской иммобилизации и кинетики высвобождения иммобилизованного водорастворимого гидрохлорида доксорубина. Определены константы скоростей связывания и высвобождения доксорубина, установлен характер зависимости этих констант скоростей от состава амфифильных сополимеров N-винил-2-пирролидона и акриловой кислоты и их концентрации в водном растворе. Проведен анализ влияния pH среды и температуры на скорость высвобождения иммобилизованного доксорубина. Последнее, также позволило вычислить стандартные термодинамические функции процесса высвобождения иммобилизованного доксорубина. Отдельное внимание уделено вопросам получения комплексов амфифильных сополимеров N-винил-2-пирролидона и акриловой кислоты с бычьим сывороточным альбумином, а также аспектам их применения для создания стенок газонаполненных микрокапсул (микропузырьков), которые показали

перспективы использования в качестве усилителей акустического отклика при ультразвуковой диагностике. Перечисленное свидетельствует о научной новизне, теоретической и практической значимости диссертации. **Научная новизна диссертации состоит в следующем:**

- показана взаимосвязь между критическими концентрациями мицеллообразования, усредненными по числу и интенсивности диаметрами агрегатов с природой гидрофобных блоков, среднечисловой молекулярной массой, соотношением остатков N-винил-2-пирролидон / (акриловая кислота) и концентрацией в водном растворе амфифильных сополимеров N-винил-2-пирролидона и акриловой кислоты;

- показано, что эффективность электростатической иммобилизации гидрохлорида доксорубина значительно возрастает с увеличением мольной доли остатков звеньев акриловой кислоты, вызванным как варьированием состава цепи, так и концентрации амфифильных сополимеров N-винил-2-пирролидона и акриловой кислоты;

- установлено, что скорость высвобождения иммобилизованного гидрохлорида доксорубина минимальна вблизи нейтральных рН среды и увеличивается при переходе как в кислую, так и щелочную среды;

- обнаружено, что для описания экспериментальной кинетики высвобождения подходит теория обратимых реакций первого порядка, а также произведен расчет констант скоростей связывания и высвобождения доксорубина, рассчитаны стандартные термодинамические функции процесса высвобождения доксорубина;

- обнаружено образование комплексов между бычьим сывороточным альбумином и амфифильными сополимерами N-винил-2-пирролидона и акриловой кислоты, способными к инкапсуляции воздуха с формированием устойчивых микропузырьков.

Теоретическая значимость результатов, представленных в диссертации, состоит в разработке теоретического подхода к описанию кинетики высвобождения доксорубина электростатически иммобилизованного гидрофильной частью агрегатов цепей сополимеров N-винил-2-пирролидона и акриловой кислоты с концевыми алкилтиогруппами, а также в установлении закономерностей,

связывающих критические концентрации мицеллообразования и средние диаметры агрегатов с особенностями строения амфифильных макромолекул. К теоретической значимости диссертации также могут быть отнесены результаты связанные с предположениями о механизме образования интерполимерных комплексов бычьего сывороточного альбумина с амфифильными сополимерами N-винил-2-пирролидона и акриловой кислоты.

Практическая значимость результатов, представленных в диссертации, состоит в возможности получения наносомальных форм паклитаксела и доксорубицина, которые потенциально могут быть использованы в целевой доставке и комбинированной терапии опухолей, причем эффект нацеливания достигается благодаря рН-чувствительности комплексов полимера и доксорубицина. Другим, даже более важным аспектом, характеризующим практическую значимость диссертации, является впервые показанная возможность получения интерполимерных комплексов N-винил-2-пирролидона и акриловой кислоты с бычьим сывороточным альбумином, которые могут быть использованы для создания ультразвуковых контрастных микропузырьков с улучшенным акустическим откликом. Таким образом, результаты диссертации могут представлять интерес как в создании фармацевтических форм противоопухолевых препаратов, так и систем диагностики заболеваний.

В разделе «Заключение» сформулированы выводы по диссертации, которые являются логичными следствиями из проведенных исследований, обладают достоверностью, так как основаны на результатах исследований с применением комплекса подходящих физико-химических и *in vitro* биологических современных методов исследования.

Список литературы, объединяет 252 библиографических ссылки. Ссылки на результаты собственных исследований, выполненных в соавторстве, также даны в конце каждого раздела, что адекватно отражает вклад соавторов по научным публикациям автора диссертации Анны Михайловны Нечаевой.

Автореферат в полной мере отражает основные положения, актуальность, научную новизну, теоретическую и практическую значимость и другие существенные аспекты диссертации.

По объектам, методам исследования, научной новизне, теоретической и практической значимости и выводам, диссертация Анны Михайловны Нечаевой «Электростатическое связывание доксорубина и бычьего сывороточного альбумина самоорганизующимися в водных средах сополимерами N-винил-2-пирролидона с акриловой кислотой» **в полной мере соответствует паспорту научной специальности 1.4.7. Высокмолекулярные соединения в направлениях исследования 2, 4, 5 и 9.**

Закономерности, установленные взаимосвязи, разработанные методики, а также выводы по диссертации могут быть полезны в работе следующих научных и образовательных учреждений, таких как Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Казанский национальный исследовательский технологический университет, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Государственный научный центр Российской Федерации Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова Российской академии наук и других предприятий, деятельность которых связана с фундаментальными и прикладными аспектами макромолекулярной химии в ракурсе биомедицинского направления.

По диссертации можно сделать следующие замечания:

1. При анализе литературы стоило бы рассмотреть теоретические работы по предсказыванию самосборки амфифильных сополимеров в ассоциаты различной морфологии в зависимости от соотношения гидрофильных и гидрофобных блоков;
2. Следовало экспериментально установить константы сополимеризации N-винил-2-пирролидона и акриловой кислоты;
3. Не ясно к какому из распределений по размерам относится индекс полидисперсности, представленный в таблицах 3,4, 6. На рисунках 34 и 37 не

стоило искать линейные участки зависимостей. К какому процессу относится кривая «без полимера» на рисунке 48?;

4. Для малых фракций, обнаруженных светорассеянием, следовало бы провести оценочное сравнение со среднеквадратичным расстоянием между концами цепи у единичных макромолекул;
5. Количество включенного в мицеллы паклитаксела не было установлено;
6. Следовало установить детали механизма образования интерполимерных комплексов между цепями амфифильного N-винил-2-пирролидона и акриловой кислоты с бычьим сывороточным альбумином. Не происходило ли денатурации БСА в процессе синтеза комплексов с сополимерами при 50 °С;
7. В диссертации имеются стилистические неточности.

Приведенные выше замечания не умаляют научной и практической значимости диссертации и не ставят под сомнение сформулированные выводы, относясь к частным вопросам.

Диссертация Нечаевой Анны Михайловны «Электростатическое связывание доксорубина и бычьего сывороточного альбумина самоорганизующимися в водных средах сополимерами N-винил-2-пирролидона с акриловой кислотой», представленная на соискание ученой степени кандидата химических наук, является научно-квалификационной работой в которой содержится решение научной задачи по исследованию закономерностей ионной иммобилизации водорастворимого гидрохлорида доксорубина, а также созданию микропузырьков для ультразвуковой диагностики на основе амфифильных сополимеров N-винил-2-пирролидона и акриловой кислоты и их комплексов с бычьим сывороточным альбумином, которая имеет существенное значение для развития химии высокомолекулярных соединений в отрасли исследования свойств амфифильных макромолекул и соответствует требованиям, установленным Положением о порядке присуждения ученых степеней в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева», утвержденным приказом и.о. ректора № 103 ОД от 14.09.2023 г., предъявляемым к диссертационным работам на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор Нечаева Анна Михайловна достойна присуждения

искомой ученой степени кандидата химических наук по специальности
1.4.7. Высокмолекулярные соединения.

Официальный оппонент

кандидат химических наук (02.00.06 - Высокмолекулярные соединения), доцент
Кафедры высокомолекулярных соединений Химического факультета Федерального
государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования
«Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»



Сыбачин Андрей Владимирович

« 06 » декабрь 2024 г.

Индекс, почтовый адрес места работы: 119991, Москва, Ленинские горы, 1-3

Рабочий e-mail: sybatchin@mail.ru

Рабочий телефон: +7(495) 939 – 31 – 14

И.о. декана Химического факультета
МГУ имени М.В. Ломоносова
проф. РАН, д.х.н. Карлов С.С.

