

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

на диссертационную работу

Нечаевой Анны Михайловны

на тему: «Электростатическое связывание доксорубина 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 специальности 1.4.7. Высокомолекулярные соединения

Изучение свойств бифильных макромолекул и разработка их новых применений в медико-биологической области остается быстро развивающимся направлением фундаментальных и прикладных исследований в области химии высокомолекулярных соединений на протяжении последних двадцати лет. В диссертации А.М. Нечаевой установлены взаимосвязи между архитектурой макромолекул амфифильных сополимеров N-винил-2-пирролидона с акриловой кислотой и их способностью к образованию агрегатов в водных средах, потенциально представляющих интерес в качестве носителей одновременно нескольких противоопухолевых препаратов, а также для формирования стенок газонаполненных микрочастиц на основе комплексов с бычьим сывороточным альбумином с целью улучшения акустического отклика при ультразвуковой диагностике. Таким образом, рассматриваемая диссертация является актуальной в прикладном отношении. Кинетику высвобождения иммобилизованных фармакологически активных веществ нередко рассматривают с утилитарных позиций, тем не менее, в работе А.М. Нечаевой проведен глубокий теоретический анализ закономерностей электростатической иммобилизации гидрохлорида доксорубина фрагментами короны агрегатов амфифильных сополимеров N-винил-2-пирролидона с акриловой кислотой, что подчеркивает фундаментальную сторону диссертации. Сказанное характеризует высокую степень актуальности темы диссертации.

Диссертационная работа (изложена на 156 страницах, содержит 71 рисунок и 10 таблиц) традиционно включает введение, обзор литературы, экспериментальную часть, результаты и их обсуждение, заключение, список литературы - 252 источника, и список сокращений и условных обозначений.

В обзоре литературы отражены основные подходы к синтезу, регулированию свойств, а также перспективные области применения амфифильных полимеров. Обзор литературы выстроен логично и является достаточно полным.

В экспериментальной части охарактеризованы свойства исходных веществ, приведены их марки, указаны фирмы-производители использованных реактивов, даны подробные методики синтеза амфифильных сополимеров N-винил-2-пирролидона и акриловой кислоты с концевыми n-октилтио- и n-октадецилтио-группами, описаны эксперименты, выполненные с целью установления кинетических закономерностей высвобождения электростатически иммобилизованного доксорубина, получения и исследования свойств интерполимерных комплексов амфифильных сополимеров с бычьим сывороточным альбумином. Отдельно представлены методы физико-химического анализа, указаны характеристики и марки использованных приборов.

В основной главе «Результаты и обсуждение» содержится интерпретация полученных экспериментальных данных. В начале главы кратко описан синтез амфифильных сополимеров N-винил-2-пирролидона с акриловой кислотой, затем рассмотрено влияние параметров молекулярной архитектуры бифильных сополимеров (таких как длина гидрофобного блока, длина гидрофильного блока, соотношение мономерных звеньев в цепи) на их критические концентрации, обеспечивающие агрегацию, и диаметр образующихся агрегатов. Приведена оценка цитотоксичности полученных амфифильных сополимеров N-винил-2-пирролидона с акриловой кислотой. Далее детально рассмотрены вопросы кинетики электростатической иммобилизации и высвобождения гидрохлорида доксорубина, обсуждаются перспективы создания pH-чувствительных носителей для таргетной терапии опухолевых заболеваний. Определены изменения стандартных термодинамических функций для процесса высвобождения электростатически иммобилизованного доксорубина. В завершении главы значительное внимание уделено вопросам синтеза интерполимерных комплексов амфифильных сополимеров N-винил-2-пирролидона и акриловой кислоты с бычьим сывороточным альбумином, а

также установлению закономерностей формирования микропузырьков на их основе и оценке их акустического отклика.

Диссертация завершается разделами «Заключение», «Список сокращений и условных обозначений» и «Список литературы». В заключении сформулированы выводы, обозначены перспективы развития работы. Сформулированные **выводы логичны и достоверны**, базируются на результатах проведенных диссертантом исследований и не вызывают сомнений. **Достоверность приведенных результатов** подтверждается их взаимной согласованностью, а также использованием комплекса современных методов исследований, адекватных поставленным задачам.

Автореферат отражает основное содержание диссертации.

С учетом использованных методов исследования, характера интерпретации данных и сформулированных выводов, диссертация Анны Михайловны Нечаевой «Электростатическое связывание доксорубина и бычьего сывороточного альбумина самоорганизующимися в водных средах сополимерами N-винил-2-пирролидона с акриловой кислотой» **соответствует паспорту научной специальности 1.4.7. Высокмолекулярные соединения в направлениях исследований: 2, 4, 5, 9.**

Оценив содержание диссертации Анны Михайловны Нечаевой «Электростатическое связывание доксорубина и бычьего сывороточного альбумина самоорганизующимися в водных средах сополимерами N-винил-2-пирролидона с акриловой кислотой» следует заключить, что **научная новизна работы состоит в следующем:**

- установлена взаимосвязь природы гидрофобных групп, среднечисловых молекулярных масс и состава амфифильных сополимеров N-винил-2-пирролидона и акриловой кислоты с концевыми алкилтиогруппами с критическими концентрациями агрегации и характером изменения распределения агрегатов по диаметрам, а также усредненными диаметрами частиц, образующихся в результате самосборки цепей;
- показана применимость теории кинетики обратимых реакций первого порядка для количественного описания динамики высвобождения электростатически иммобилизованного антрациклинового антибиотика - гидрохлорида доксорубина, проведен расчет констант скоростей связывания и

высвобождения указанного противоопухолевого препарата, показана возможность регулирования скорости его высвобождения в результате изменения рН среды;

- рассчитаны изменения значений стандартных термодинамических функций при высвобождении электростатически иммобилизованного доксорубина в нейтральной среде, а также установлено, что электростатическая иммобилизация использованного противоопухолевого препарата является диффузионно-контролируемым процессом, тогда как высвобождение протекает в кинетической области;

– показана возможность синтеза интерполимерных комплексов на основе бычьего сывороточного альбумина и амфифильных сополимеров N-винил-2-пирролидона с акриловой кислотой.

Теоретическая значимость диссертации Анны Михайловны Нечаевой «Электростатическое связывание доксорубина и бычьего сывороточного альбумина самоорганизующимися в водных средах сополимерами N-винил-2-пирролидона с акриловой кислотой» состоит в установлении кинетических закономерностей высвобождения электростатически иммобилизованного доксорубина из полученных агрегатов, а также в установлении зависимости критических концентраций агрегации и характера распределения агрегатов цепей по диаметрам от архитектуры амфифильных макромолекул.

Практическая значимость диссертации А.М. Нечаевой заключается в установлении закономерностей, которые могут способствовать получению наносомальных форм противоопухолевых препаратов, перспективных для таргетной комбинированной терапии опухолевых заболеваний, а также в разработке нового подхода для формирования ультразвуковых диагностикумов на основе бычьего сывороточного альбумина, химически модифицированного амфифильными сополимерами N-винил-2-пирролидона с акриловой кислотой.

Материалы диссертации А.М. Нечаевой могут быть использованы в работе таких организаций, как ФГБОУ ВО Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева, ФГБОУ ВО Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, ФГБОУ ВО Казанский национальный исследовательский технологический университет (КНИТУ), ФГБУН ГНЦ РФ Институт биоорганической химии им. академиков М.М.

Шемякина и Ю.А. Овчинникова Российской академии наук, ФГБУН Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской академии науки, ФГБУН Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля Российской академии наук, Автономная некоммерческая образовательная организация высшего образования «Сколковский институт науки и технологий», Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский технологический университет «МИСИС» и в других профильных организациях, связанных с исследованием свойств макромолекулярных систем, пригодных для использования в биомедицине.

Основные результаты диссертации **прошли необходимую апробацию**, будучи представленными на шести международных конференциях. По теме диссертации опубликовано **десять печатных работ, четыре из которых опубликованы в рецензируемых научных журналах, индексируемых международными базами данных Web of Science и Scopus**. Уровень апробации диссертации А.М. Нечаевой и количество статей в рецензируемых журналах соответствуют требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям.

По диссертации Нечаевой Анны Михайловны следует сделать **следующие замечания:**

- 1) Не лишним стало бы более детальное исследование вопросов, связанных с иммобилизацией паклитаксела агрегатами амфифильных сополимеров N-винил-2-пирролидона с акриловой кислотой, например, полезно было бы определить выход при включении этого препарата в мицеллы и провести анализ кинетики высвобождения паклитаксела, включенного в ядро агрегатов.
- 2) Хотя в диссертации вопросам синтеза и применения комплексов амфифильных сополимеров N-винил-2-пирролидона и акриловой кислоты с бычьим сывороточным альбумином уделено значительное внимание, механизм образования комплексов предложен лишь в качестве предположения. Ценным дополнением диссертационной работы могло бы стать более детальное исследование механизма образования интерполимерных комплексов, включая установление сайтов связывания молекулы белка с макромолекулами амфифильных сополимеров N-винил-2-пирролидона с акриловой кислотой.

3) Обзор литературы достаточно полон, однако, в рамках обзора было бы уместным отдельно выделить положения, подчеркивающие значимость поставленных автором задач в рамках проведенного исследования.

Сделанные замечания носят рекомендательный характер, не затрагивают существа работы, ее основных выводов, и не влияют на положительную оценку диссертации Нечаевой Анны Михайловны.

По совокупности актуальности, научной новизны, теоретической и практической значимости диссертация Анны Михайловны Нечаевой «Электростатическое связывание доксорубицина 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 законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи по установлению закономерностей самоорганизации цепей амфифильных сополимеров N-винил-2-пирролидона с акриловой кислотой в водных растворах с образованием агрегатов, электростатической иммобилизации короной последних гидрохлорида доксорубицина, а также по получению интерполимерных комплексов амфифильных сополимеров N-винил-2-пирролидона и акриловой кислоты с бычьим сывороточным альбумином, имеющей существенное значение для развития химии и физической химии амфифильных высокомолекулярных соединений и их применения в биомедицине.**

Диссертация Нечаевой Анны Михайловны «Электростатическое связывание доксорубицина и бычьего сывороточного альбумина самоорганизующимися в водных средах сополимерами N-винил-2-пирролидона с акриловой кислотой» **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 заслуживает**

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

Официальный оппонент

доктор химических наук (03.01.06 - Биотехнология (в том числе бионанотехнологии), 02.00.06 - Высокмолекулярные соединения), старший научный сотрудник Лаборатории полимеров для биологии Федерального государственного бюджетного учреждения науки Государственного научного центра Российской Федерации «Института биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова Российской академии наук»
Капустин Дмитрий Валерьевич



« 27 » ноября 2024 г.

Индекс, почтовый адрес места работы: 117997, Российская Федерация,
г. Москва, ГСП-7, улица Миклухо-Маклая, дом 16/10
Рабочий e-mail: kapustin@ibch.ru
Рабочий телефон: +7(916)277-60-94

Подпись доктора химических наук старшего научного сотрудника Лаборатории полимеров для биологии Федерального государственного бюджетного учреждения науки Государственного научного центра Российской Федерации «Института биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова Российской академии наук» Капустина Дмитрия Валерьевича

у д о с т о в е р я ю

Ученый секретарь ФГБУН ГНЦ РФ ИБХ РАН,
доктор физико-математических наук



Владимир Александрович
Олейников