

«УТВЕРЖДАЮ»

Ректор

Федерального государственного
бюджетного образовательного
учреждения высшего
образования

«Казанский национальный
исследовательский
технологический
университет»,
технических наук, доцент

Ю.М. Казаков



декабрь 2024 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения
высшего образования «Казанский национальный исследовательский
технологический университет»

на диссертационную работу **Нечаевой Анны Михайловны**

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

Актуальность темы исследования. Установление закономерностей самосборки амфифильных полиэлектролитов в водных средах и использование полученных наночастиц для электростатической иммобилизации лекарств гидрофильной короной агрегатов открывает новые возможности контроля скорости высвобождения водорастворимых противоопухолевых препаратов, к числу которых относится гидрохлорид доксорубицина. С другой стороны, описанные в диссертации амфифильные сополимеры N-винил-2-пирролидона с акриловой кислотой являются перспективной платформой для образования интерполимерных комплексов с белками, обогащенными аминокислотами основной природы, которые представляют интерес для создания биоматериалов и диагностикумов. Хотя процессы иммобилизации доксорубицина короной агрегатов амфифильных сополимеров N-винил-2-пирролидона с акриловой кислотой и образования интерполимерных комплексов этими амфифильными сополимерами с бычьим сывороточным альбумином, подробно рассмотренные в диссертации А.М. Нечаевой, различны по направлению применения, они обладают общностью физико-химической природы в части реализации

электростатического (ионного) связывания. Таким образом, тема диссертации «Электростатическое связывание доксорубицина и бычьего сывороточного альбумина самоорганизующимися в водных средах сополимерами N-винил-2-пирролидона с акриловой кислотой» является **актуальной**, а выбор объектов исследования представляется логичным и обоснованным.

Научная новизна. В диссертационной работе установлено, что кинетические кривые высвобождения доксорубицина, иммобилизованного амфифильными сополимерами N-винил-2-пирролидона с акриловой кислотой, удовлетворительно описываются кинетическим уравнением для обратимых реакций первого порядка, причем равновесная конверсия высвобождения доксорубицина возрастает как в щелочной, так и особенно значительно в кислой среде. Установлено, что высвобождение доксорубицина в нейтральной среде является эндотермическим процессом, характеризующимся изменением энтальпии в 35 кДж/моль, и увеличением энтропии на 98 Дж/(моль·К), что согласуется с переносом протона от протонированной аминогруппы доксорубицина к карбоксилат-анионам остатков акриловой кислоты. Высвобождение иммобилизованного модельного лекарства происходит со значительно большей энергией активации (≈ 41 кДж/моль), чем его связывание (≈ 6 кДж/моль), что согласуется с электростатической природой взаимодействия солевой формы доксорубицина с амфифильными сополимерами N-винил-2-пирролидона и акриловой кислоты в водном растворе. Показано образование интерполиэлектролитных комплексов между амфифильными сополимерами N-винил-2-пирролидона с акриловой кислотой и бычьим сывороточным альбумином, которые могут быть использованы для формирования микропузырьков перспективных в качестве контрастов при осуществлении медицинской ультразвуковой диагностики. Установлены связи между составом, среднечисловой молекулярной массой, длиной концевой гидрофобной группы амфифильных сополимеров N-винил-2-пирролидона с акриловой кислотой и их способностью к образованию наночастиц в водных растворах, а также их размерами.

Теоретическая значимость представленных в диссертации результатов состоит в выявлении общности природы иммобилизации доксорубицина и образования интерполимерных комплексов с бычьим сывороточным альбумином вследствие электростатических взаимодействий с полиэлектролитами кислотной природы, в качестве которых в работе использованы амфифильные сополимеры N-винил-2-пирролидона с акриловой кислотой различного состава и среднечисловых молекулярных масс, а также в установлении количественных закономерностей кинетики и термодинамики высвобождения доксорубицина электростатически связанного амфифильными поликислотами, содержащими остатки акриловой кислоты и N-винил-2-пирролидона.

Практическая значимость представленных в диссертации результатов состоит в установлении низкой цитотоксичности амфифильных

сополимеров N-винил-2-пирролидона и акриловой кислоты с концевыми тиоалкильными группами, а также их способности к образованию интерполимерных комплексов с бычьим сывороточным альбумином, перспективных для получения ультразвуковых контрастных агентов. Показаны перспективы использования амфифильных сополимеров N-винил-2-пирролидона и акриловой кислоты в качестве носителей водорастворимых лекарств основной природы (на примере доксорубина), причем конверсия при их высвобождении возрастает как в щелочной, так и особенно в кислой среде. Последнее обстоятельство обеспечивает возможность нацеливания доставки лекарства (доксорубина), что имеет важное значение в терапии опухолевых заболеваний и может способствовать, как достижению направленного цитостатического эффекта, так и снижению токсичности, характерной для большинства противораковых препаратов (кардиотоксичность для доксорубина).

Степень достоверности результатов и обоснованность научных положений и рекомендаций, сформулированных в диссертации, обеспечиваются высоким уровнем методологии выполнения исследования. Это основано на адекватности решения поставленных научных задач, а также на взаимной согласованности, отсутствии противоречий и достоверности представленных данных.

Оценка содержания диссертации

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из следующих разделов: введение, обзор литературы, экспериментальная часть, результаты и обсуждение, заключение, список сокращений и условных обозначений, и список литературы. Материал диссертации последовательно и логично изложен на 156 страницах машинописного текста, достаточно иллюстрирован, содержит 71 рисунок и 10 таблиц. Список литературы включает 252 библиографические ссылки.

Во **введении** дана краткая характеристика работы, показана актуальность темы диссертации и обозначена степень ее разработанности, приведены цели и задачи исследования, сформулирована научная новизна, теоретическая и практическая значимость исследования, описан личный вклад автора.

Обзор литературы построен последовательно и содержит актуальную информацию об основных направлениях синтеза амфифильных полимеров и сополимеров, а также закономерностях их агрегации в водной среде.

Глава **«Экспериментальная часть»** объединяет информацию о свойствах и характеристиках использованных в работе веществ, методиках проведения синтеза и методах исследования, включая названия марок реактивов и приборов. Методики полно описывают процедуры синтеза и установления свойств амфифильных сополимеров N-винил-2-пирролидона с акриловой кислотой, а также получения их комплексов с бычьим сывороточным альбумином. Разнообразие современных методов исследования и взаимная согласованность полученных ими данных,

позволяют утверждать о достоверности полученных результатов, приведенных в диссертации.

В главе «*Результаты и обсуждение*» описаны синтез и строение амфифильных сополимеров N-винил-2-пирролидона с акриловой кислотой, закономерности самоорганизации полученных бифильных полиэлектролитов в водных растворах, а также особенности электростатической иммобилизации гидрохлорида доксорубина и образования интерполимерных комплексов с бычьим сывороточным альбумином. Установлено влияние различных факторов на диаметр наночастиц и критическую концентрацию агрегации амфифильных сополимеров N-винил-2-пирролидона с акриловой кислотой. Наибольшее внимание уделено кинетике высвобождения доксорубина, связанного посредством межionных электростатических взаимодействий с остатками акриловой кислоты в составе цепи амфифильных полиэлектролитов. Закономерным и интересным результатом для подобных систем, полученным А.М. Нечаевой, является увеличение скорости высвобождения модельного лекарства как в кислой, так и щелочной среде, что может сказываться на его биодоступности различным тканям организма. С учетом низкой цитотоксичности амфифильных сополимеров N-винил-2-пирролидона с акриловой кислотой, установленной в диссертации по данным МТТ-текста, подобные системы следует считать перспективными в качестве потенциальных носителей разнообразных лекарств. Являясь типичной слабой поликислотой амфифильный сополимер N-винил-2-пирролидона с акриловой кислотой может образовывать интерполимерные комплексы с полиэлектролитами основной природы, например, с бычьим сывороточным альбумином, что использовано автором в целях формирования оболочки газонаполненных микропузырьков, предназначенных для увеличения контрастности в медицинской ультразвуковой диагностике.

В *заключении* приведены выводы по результатам проведенных обширных экспериментальных исследований, а также очерчены перспективы дальнейшего развития работы в области использования амфифильных сополимеров N-винил-2-пирролидона с акриловой кислотой в медико-биологических областях.

Основные результаты диссертации прошли должную апробацию в форме 6 докладов на международных научных конференциях, а также получили отражение в 4 публикациях в журналах, индексируемых международными базами данных Web of Science и Scopus, и относящихся к категории высокорейтинговых (Q1/Q2). Таким образом, диссертация А.М. Нечаевой соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям по уровню апробации результатов, количеству и качеству опубликованных статей.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Приведенные в диссертации результаты имеют выраженную фундаментальную и практическую значимость, и представляют интерес для

осуществления образовательной и научной деятельности в ФГБОУ ВО «Казанский национальный исследовательский технологический университет», ФГБОУ ВО «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева», Московском государственном университете им. М.В. Ломоносова, Автономной некоммерческой образовательной организации высшего образования «Сколковский институт науки и технологий», Институте биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский технологический университет «МИСИС», ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», ФИЦ Биотехнологии РАН, ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» и других учреждениях, деятельность которых связана с получением и применением материалов медико-биологического назначения.

Автореферат отражает основное содержание диссертации.

Вопросы и замечания по тексту диссертации

1. Возможно ли использование интерполиэлектролитных комплексов бычьего сывороточного альбумина и амфифильного сополимера N-винил-2-пирролидона с акриловой кислотой в качестве самостоятельного материала для иммобилизации и доставки лекарств?

2. Выбор состава и среднечисловой молекулярной массы амфифильного сополимера N-винил-2-пирролидона с акриловой кислотой для получения интерполимерных комплексов с бычьим сывороточным альбумином представляется недостаточно обоснованным. Возможно ли было использование для этой цели сополимеров N-винил-2-пирролидона с акриловой кислотой не содержащих концевой гидрофобной группы?

3. Для вычисленных значений энергий активации связывания и высвобождения доксорубицина, а также для термодинамических параметров высвобождения доксорубицина не лишним было бы определение погрешности.

4. Диссертацию украсило бы экспериментальное определение не только значений среднечисловых молекулярных масс методом анализа концевых групп синтезированных амфифильных сополимеров, но и их молекулярно-массового распределения с использованием метода гель-проникающей хроматографии.

5. Диссертация не лишена опечаток и некоторых терминологических неточностей.

Отметим, что выявленные вопросы и замечания не снижают научной значимости и ценности диссертационной работы А.М. Нечаевой и не влияют на ее положительную оценку.

Заключение о соответствии диссертационной работы критериям, установленным Положением о присуждении ученых степеней

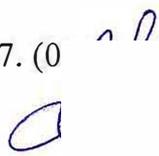
Диссертационная работа Нечаевой Анны Михайловны «Электростатическое связывание доксорубицина и бычьего сывороточного альбумина самоорганизующимися в водных средах сополимерами N-винил-2-пирролидона с акриловой кислотой» по своей актуальности, научной

новизне, достоверности результатов, теоретической и практической значимости, личному вкладу автора и уровню публикаций является завершённым научным исследованием, в котором содержится решение научной задачи, имеющей значение для развития соответствующей отрасли знаний, а именно установление закономерностей электростатического связывания доксорубицина и бычьего сывороточного альбумина самоорганизующимися в водных средах амфифильными сополимерами N-винил-2-пирролидона с акриловой кислотой. Результаты диссертации, представляющие собой решение этой задачи, значимы для развития области высокомолекулярных соединений, представленной в паспорте специальности 1.4.7. Высокомолекулярные соединения в пунктах 2, 4, 5 и 9.

Диссертационная работа Нечаевой Анны Михайловны 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., а ее автор, Нечаева Анна Михайловна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.7. Высокомолекулярные соединения.

Диссертационная работа Нечаевой Анны Михайловны и отзыв на нее обсуждались на заседании кафедры общей химической технологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский национальный исследовательский технологический университет» (протокол №12 от 3 декабря 2024 г.).

Заведующий кафедрой общей химической технологии, доктор химических наук (1.4.7. (02.00.06) Высокомолекулярные соединения), профессор (1.4.7. (02.00.06) Высокомолекулярные соединения)





Филин Николай Викторович

Отзыв подготовил:
Старший преподаватель кафедры общей химической технологии, кандидат химических наук (1.4.7. (02.00.06) Высокомолекулярные соединения)



Максимов Алексей Федорович

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский национальный исследовательский технологический университет» (ФГБОУ ВО «КНИТУ»). Адрес: 420015, Российская Федерация, г. Казань, ул. К. Маркса, д. 68; телефон: +7(843) 231-42-16, e-mail: office@kstu.ru; <https://www.kstu.ru>.