

«УТВЕРЖДАЮ»

и.о. Директора

Федерального государственного
бюджетного учреждения науки Института
синтетических полимерных материалов им.

Н.С. Ениколопова Российской академии наук

чл.-корр. РАН, д.х.н.

Пономаренко С.А.

«16» января 2024 г.



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Федерального государственного бюджетного учреждения науки
Институт синтетических полимерных материалов им. Н.С. Ениколопова
Российской академии наук по диссертационной работе Хаптахановой Полины
Анатольевны «Полимерные композиции на основе биополимеров и наночастиц бора для
нейтронозахватной терапии»

Диссертационная работа Хаптахановой П.А. «Полимерные композиции на основе биополимеров и наночастиц бора для нейтронозахватной терапии» выполнена в Институте синтетических полимерных материалов им. Н.С. Ениколопова РАН (ИСПМ РАН) в Лаборатории твердофазных химических реакций (Отдел биополимеров).

Тема диссертации была утверждена на заседании Ученого совета ИСПМ РАН (Протокол №10 от 25.10.2018 г.). В диссертационной работе приведены результаты, полученные при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования РФ (тема FFEZ-2019-0007, FFSM-2021-0006, FFSM-2022-0003), и Российского фонда фундаментальных исследований (проект №20-33-90283).

Хаптаханова П.А. в 2018 году окончила Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева» (квалификация – магистр) по направлению подготовки 18.04.01 «Химическая технология». В 2018 году стала сотрудником Лаборатории твердофазных химических реакций и аспирантом ИСПМ РАН. В 2022 году окончила очную аспирантуру ИСПМ РАН по направлению 04.06.01. Химические науки, специальность 1.4.7 Высокомолекулярные соединения.

Научный руководитель:

Успенский Сергей Алексеевич, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт синтетических полимерных материалов им. Н.С. Ениколопова Российской академии наук, Отдел биополимеров, старший научный сотрудник Лаборатории полимерных и композиционных материалов биомедицинского назначения, кандидат

химических наук.

Диссертационная работа была заслушана на заседании Ученого совета ИСПМ РАН (протокол №14 от 07.12.2023 г.).

На заседании присутствовали 13 членов ученого совета:

Академик РАН, д.х.н. Музафаров А.М., чл.-корр. РАН, д.х.н. Пономаренко С.А., чл.-корр. РАН, д.х.н. Озерин А.Н., чл.-корр. РАН, д.х.н. Чвалун С.Н., д.х.н. Агина Е.В., д.х.н. Кузнецов А.А., д.х.н. Зезин А.А., д.ф.-м.н. Александров А.И., д.х.н. Шевченко В.Г., д.х.н. Евтушенко Ю.М., д.ф.-м.н. Щербина М.А., д.х.н. Борщев О.В., к.х.н. Гетманова Е.В.

Научные сотрудники: к.х.н. Хавпачев М.А., к.х.н. Труль А.А., к.х.н. Успенский С.А., к.ф.-м.н. Седуш Н.Г., м.н.с. Заборин Е.А., к.ф.-м.н. Вдовиченко А.Ю., м.н.с. Титова Я.О., к.х.н. Гончарова Г.П., м.н.с. Гайдаржи В.П., лаборант Поцелеев В.В.

В ходе обсуждения диссертанту были заданы следующие вопросы:

Д.х.н. Борщев О.В.:

- Поясните недостатки методов синтеза элементного бора, которые вы описываете в работе?
- Вы используете коммерческие полимеры или синтезируете новые полимеры? Для каких полимеров Вы определяли молекулярные массы? Полимолочная кислота – это коммерческий полимер или вы его синтезировали? Поясните подробно, как Вы синтезировали полимолочную кислоту? Полилизин – коммерческий полимер? Какие молекулярно-массовые характеристики у полимера?
- Поясните подробно, как вы установили молекулярную массу синтезированного Вами сополимера на основе полилизина и полимолочной кислоты? В сополимере присутствуют частицы бора? Какое влияние частицы бора оказывают на химический процесс? Может ли разрушиться исходный полимер в условиях твердофазного синтеза?

Д.х.н. Зезин А.А.:

- Какие Вы предполагаете типы взаимодействия между частицами бора и макромолекулами полимера? Могут ли эти взаимодействия быть специфичными? Можно ли назвать получены системы нанокомпозитами?

Д.х.н., чл.-корр. РАН Озерин А.Н.:

- Можно ли для стабилизации наночастиц бора применить низкомолекулярные ПАВ?

Д.х.н. Кузнецов А.А.:

- Гиалурионовая кислота – полимер, который при растворении в воде образует истинный раствор. Как Вы объясняете графики зависимости агрегации частиц бора от концентрации полимера в растворе? Концентрация полимера очень низкая.
- В работе Вы сначала используете готовые, доступные полимерные матрицы для стабилизации наночастиц бора. Далее Вы переходите на другую полимерную матрицу,

которую синтезируете. Поясните различия между используемыми полимерными матрицами? Какие отличия во взаимодействии частиц бора с полимерной матрицей Вы наблюдаете?

Д.х.н., чл.-корр. РАН Чвалун С.Н.:

- Как убывают протоны аминогруппы в процессе прививки полимолочной кислоты к полилизину? Можно ли оценить степень прививки?

Д.х.н., академик РАН Музафаров А.М.:

- На какой стадии находятся медицинские исследования? Поясните формулировку «значительный эффект»?

В обсуждении приняли участие:

К.х.н., научный руководитель, Успенский С.А.: Полина Анатольевна принимала активное участие во всех этапах диссертационной работы, включая, постановку экспериментальной части, анализ литературных данных, обсуждении результатов исследования и формулировки выводов о проделанной работе. Считаю, что работа соответствует всем требованиям специальности и может быть рекомендована к защите.

В обсуждении работы приняли участие д.х.н., чл.-корр. РАН Чвалун С.Н., д.х.н., академик РАН Музафаров А.М., д.х.н., Кузнецов А.А., д.х.н., чл.-корр. РАН Пономаренко, которые отметили, что работа представляет собой законченное исследование, соответствует заявленной специальности и может быть принята к защите.

Личный вклад автора

Автор работы внес существенный вклад в разработку концепции и направленности диссертации, активно принимал участие в постановке целей, задач, экспериментального комплекса исследований и интерпретации полученных результатов исследований. Автор провел анализ литературы, разработал методики синтеза наночастиц бора в условиях лабораторного опытно-промышленного синтеза. Автор оценил свойства наночастиц бора аналитическими методами, включая ДСР, ТЭМ, СЭМ, РФЭС, рентгенофазовый анализ, ЭС ДПТ, ИК-спектроскопию. Автор провел синтез композиций на основе наночастиц бора, включая готовые и синтетические полимерные матрицы, которые были охарактеризованы методами ДСК, ИК-спектроскопии, ЯМР-спектроскопии, ЭС ДПТ, ГПХ, МУРР. Автор принимал непосредственное участие в радиобиологических испытаниях разработанных композиций.

Достоверность результатов исследования

Достоверность результатов данной работы подтверждается комплексом статистических исследований, реализованных с применением современных методов и подходов, а также характеризуется непротиворечивостью согласно проведенным

литературным исследованиям. Результаты исследований были представлены в виде научных статей и прошли рецензирование в российских и зарубежных изданиях, входящих в перечень «Web of Science».

Научная новизна

1. Впервые предложены полимерные композиции на основе полисахаридов, сополимеров сложных полиэфиров и полиаминокислот, в матрицу которых инкапсулированы наночастицы бора для применения в бор-нейтронозахватной терапии злокачественных образований. 2. Впервые предложено использовать безрастворный механохимический подход для синтеза сополимеров полимолочной кислоты-ε-полилизина. 3. Впервые показано, что полимерные матрицы полисахаридов, сополимера полимолочной кислоты-полилизина могут быть использованы в качестве эффективных стабилизирующих систем нанодисперсных частицы бора, для которых сохранение размерных характеристик характерно в течение длительного времени. Такие матрицы повышают биодоступность частиц бора, обеспечивают низкую токсичность и высокий ингибирующий эффект на моделях опухолей после нейтронного облучения.

Практическая значимость работы

Разработанные в ходе выполнения исследовательской работы композиции на основе наночастиц бора и биополимеров позволят увеличить эффективность бор-нейтронозахватной терапии за счет повышения дозы мишенного агента в пораженных злокачественных областях. Изучение параметров и условий синтеза полимерных композиций на основе наночастиц бора и биополимеров важны для предполагаемого медицинского применения. Разработаны и созданы оптимальные составы композиций на основе наночастиц бора в составе полимерных матриц, ингибирующие рост злокачественного образования в экспериментах *in vitro/in vivo* после нейтронного облучения.

Соответствие специальности паспорту научной специальности

Материалы диссертации соответствуют специальности 1.4.7. Высокомолекулярные соединения, химические науки. Результаты проведенного исследования соответствуют пунктам 2, 4, 9 паспорта специальности.

Полнота изложения материалов диссертации

Результаты работы были представлены на 12-ти международных и российских научных конференциях:

1. P.A. Khaptakhanova (устный доклад). Boron nanoparticles for glioma boron neutron capture therapy / P.A. Khaptakhanova, S.A. Uspenskii, A. Zaboronok, T.S. Kurkin [et al.] // 8th European Conference on Boron Chemistry «EuroBoron 8th». Book of abstracts: 24-27 June 2019, Montpellier

- / École nationale supérieure de chimie de Montpellier. – Montpellier, 2019. – P. O53.
2. P.A. Khaptakhanova (устный доклад). Multifunctional boron nanoparticles: an ecological method of production, properties / P.A. Khaptakhanova, S.A. Uspenskii [et al] // International Symposium on Self-Propagating High-Temperature Synthesis. Book of abstracts: 16-20 September 2019, Moscow / NUST MISiS. – Moscow, 2019. – P. 162-164.
 3. P.A. Khaptakhanova (устный доклад). Boron nanoparticles: production, properties, various applications / P.A. Khaptakhanova, S.A. Uspenskii, T. S. Kurkin // Advanced Nanomaterials and Methods – ANAM 2019. Abstract book: 102-103 pp. Yerevan, Armenia, 30 September-2 October 2019.
 4. A. Zaboronok (устный доклад). Development of complex boron compounds for treatment and absorbed dose evaluation during BNCT / A. Zaboronok, S.A. Uspenskii, P.A. Khaptakhanova [et al] // 10th Young Member's Boron Neutron Capture Therapy (YBNCT). Abstract book: 112 pp. Helsinki, Finland, 26-29 September 2019.
 5. P.A. Khaptakhanova (устный доклад). Boron nanoparticles as a potential target drug for boron neutron capture therapy / P.A. Khaptakhanova, S.A. Uspenskii, S.U. Taskaev // 1-я Всероссийская конференция по Бор-нейтронозахватной терапии (БНЗТ-2019). Книга абстрактов: 13 с. Новосибирск, Россия, 22-25 октября 2019 г.
 6. P.A. Khaptakhanova (устный доклад). Boron nanoparticles for boron neutron capture therapy / P.A. Khaptakhanova, S.A. Uspenskii, T. S. Kurkin, A.N. Zelenetskii // 8-я Международная конференция «Деформация и разрушение материалов и наноматериалов». Книга абстрактов: 841-842 с. Москва, Россия, 19-22 ноября 2019 г.
 7. Хаптаханова П.А. (устный доклад). Синтез сополимера полимолочной кислоты-ε-полилизина с применением импульсных механохимических воздействий / Хаптаханова П.А., Успенский С.А. // 16-ая Санкт-Петербургская конференция молодых ученых с международным участием «Современные проблемы науки о полимерах». Книга абстрактов: 204 с. Санкт-Петербург, Россия, 24-27 октября 2022 г.
 8. P.A. Khaptakhanova (устный доклад). Features of changes in the properties of microparticles of elemental boron in the process of fine grinding / P. Khaptakhanova, S. Uspenskii, A. Zaboronok, T. Kurki // 19th International congress on Neutron Capture Therapy accelerating a new hope in the fight of cancer. Abstract book: 14 p. Ganada, Spain, 27 September-1 October 2022.
 9. P.A. Khaptakhanova (устный доклад). Boron nanostructures in boron neutron capture therapy: synthesis, properties / P. Khaptakhanova, S. Uspenskii // 4-я Всероссийская конференция по бор-нейтронозахватной терапии (4th RU BNCT). Книга абстрактов: 22 с. Новосибирск, Россия, 11-13 июля 2022 г.
 10. P.A. Khaptakhanova (устный доклад). Synthesis of polylactic acid-ε-polylysine copolymer

by pulsed mechanochemical actions / P. Khaptakhanova, S. Uspenskii, A. Aleksandrov // VI International Conference "Fundamental Bases of Mechanochemical Technologies" (FBMT-2022). Abstract book: 90 p. Novosibirsk, Russia, 21-24 November, 2022.

11. Успенский С.А. (плeнарный доклад). Наночастицы элементного бора, их получение и применение в бор-нейтронозахватной терапии рака / Успенский С.А., Хаптаханова П.А., Таскаев С.Ю., Заборонок А.А. // IV Всероссийский научно-образовательный конгресс с международным участием «Онкорadiология, лучевая диагностика и терапия». Книга абстрактов: 59 с. Москва, Россия, 12-13 февраля 2021 г.

12. Хаптаханова П.А. (стендовый доклад). Оценка влияния наноразмерного наполнителя на свойства полимолочной кислоты при его добавлении на этапе синтеза / Хаптаханова П.А., Успенский С.А., Куркин Т.С. // Восьмая Всероссийская Каргинская Конференция «Полимеры-2020». Книга абстрактов: 531с. Москва, Россия, 9-13 ноября 2020 г.

Результаты научных исследований по тематике диссертации опубликованы в 5-ти научных статьях в российских и зарубежных журналах, входящих в перечень ВАК и индексируемых в базах данных «Scopus» и «Web of Science». Получены 2 патента: Россия, Китай. Подана 1 заявка на патент.

Статьи:

1. Получение наночастиц элементного бора методом ультразвуковой обработки в водной среде и их применение в бор-нейтронозахватной терапии / С. А. Успенский, П. А. Хаптаханова, А. А. Заборонок и др. // ДАН – 2020. – Т.491. – С.20-24. (WoS, IF = 0.8).

2. Получение полимолочной кислоты методом твердотельной поликонденсации олигомеров. Влияние борного нанонаполнителя на конечные свойства полимера / П. А. Хаптаханова, Н. Б. Свищёва, Т. С. Куркин, С. А. Успенский // Известия АН. Серия химическая – 2021. – №9. – С. 1729-1735. (WoS, IF = 1.7).

3. Наночастицы элементного бора, их получение и применение в бор-нейтронозахватной терапии рака / Успенский С.А., Хаптаханова П.А., Таскаев С.Ю., Заборонок А.А. // Медицинская физика – 2021. – №1. – 89. С. 56-57. (Перечень ВАК).

4. Polymer-Stabilized Elemental Boron Nanoparticles for Boron Neutron Capture Therapy: Initial Irradiation Experiments / Alexander Zaboronok, Polina Khaptakhanova, Sergey Uspenskii [et al.] // Pharmaceutics – 2022. – №14. – 761.- P.1-18. (WoS, IF = 6.525).

5. Наночастицы бора в химио- и радиотерапии: синтез, современное состояние и перспективы / С. А. Успенский, П. А. Хаптаханова // Известия АН. Серия химическая – 2022. – №12. – С. 2533-2560. (WoS, IF = 1.7).

Патенты:

1. Способ получения композиции для бор-нейтронозахватной терапии злокачественных

опухолей (варианты) / Успенский С.А., Хаптаханова П.А., Заборонок А.А., Куркин Т.С., Зеленецкий А.Н., Селянин М.А., Таскаев С.Ю. // Патент РФ № 2720458. Опубликовано 10.12.2020 г.

2. Method of producing a composition for boron neutron capture therapy of malignant tumors (embodiments) / Uspenskij S.A., **Нaptahanova P.A.**, Zaboronok A.A., Kurkin T.S., Zeleneckij A.N., Selyanin M.A., Taskaev S.Yu. // China application patent no. CN114072656A filed on 2022 February 18.

3. Способ получения нанопорошка элементного бора. Успенский С.А., Хаптаханова П.А. Заявка №2023127730 от 27.10.2023 г.

По итогам заседания Ученого совета принято следующее заключение

Диссертационная работа Хаптахановой П.А. «Полимерные композиции на основе биополимеров и наночастиц бора для нейтронозахватной терапии» полностью соответствует требованиям «Положения о присуждении ученых степеней» ВАК Минобрнауки России, утвержденного постановлением Российской Федерации от 24 сентября 2013 года №842 и приказом Минобрнауки России от 10 ноября 2017 года №1083, предъявляемых к диссертационным работам на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.7. Высокомолекулярные соединения.

По итогам заседания Ученого совета было принято решение рекомендовать диссертационную работу Хаптахановой П.А. «Полимерные композиции на основе биополимеров и наночастиц бора для нейтронозахватной терапии» к защите на диссертационном совете 24.1.116.01 (Д 002.085.01) при ФГБУН ИСПМ РАН на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.7. Высокомолекулярные соединения (химические науки).

Ученый секретарь ИСПМ РАН,

К.Х.Н.



Гетманова Е.В.