

ВЫПИСКА ИЗ ПРОТОКОЛА
Заседания диссертационного совета 24.1.116.01 (Д 002.085.01)
На базе ФГБУН Института синтетических полимерных материалов
им. Н. С. Ениколопова
Российской академии наук

от 11 апреля 2024 года № 2

ПРЕДСЕДАТЕЛЬ – д.х.н., член-корр. РАН, А.Н. Озерин
УЧЕНЫЙ СЕКРЕТАРЬ – д.х.н. О.В. Борщев

ПОВЕСТКА ДНЯ

1. Прием к защите диссертации И.В. Дядищева на тему: «Синтез и свойства жидких люминесцентных сопряжённых олигомеров с триалкилсилильными концевыми группами», представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.7 – Высокомолекулярные соединения, химические науки.
2. Прием к защите диссертации М.С. Паршиной на тему: «Гибридные материалы на основе эпоксидных олигомеров и функциональных органо(алкокси)(металло)силоксанов», представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.7 – Высокомолекулярные соединения, химические науки.
3. Прием к защите диссертации П.А. Хаптахановой на тему: «Полимерные композиции на основе биополимеров и наночастиц бора для нейтронозахватной терапии», представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.7 – Высокомолекулярные соединения, химические науки.

ПРЕДСЕДАТЕЛЬ:

На основании явочного листа на заседании присутствуют 13 членов диссовета из 18.

Озерин А.Н.	д.х.н., чл-корр. РАН	02.00.06
Борщев О.В.	д.х.н.	1.4.7
Акопова Т.А.	д.х.н.	02.00.06
Агина Е.В.	д.х.н.	02.00.06
Евтушенко Ю.М.	д.х.н.	02.00.06
Зезин А.А.	д.х.н.	02.00.06
Зеленецкий А.А.	д.х.н.	02.00.06
Кузнецов А.А.	д.х.н.	02.00.06
Пономаренко С.А.	д.х.н., чл-корр РАН	02.00.06
Серенко О.А.	д.х.н.	02.00.06
Сергеев В.Г.	д.х.н.	02.00.06
Чвалун С.Н.	д.х.н.	02.00.06
Шевченко В.Г.	д.х.н.	02.00.06

Необходимый кворум есть.

Экспертная комиссия в составе д.х.н. профессора Кузнецова Александра Алексеевича, д.х.н. Агиной Елены Валериевны, д.х.н. Зезина Алексея Александровича, утвержденная решением Диссертационного совета 24.1.116.01 (Д 002.085.01) №1 от 4 апреля 2024 г., ознакомилась с диссертацией Хаптахановой Полины Анатольевны на тему «Полимерные композиции на основе биополимеров и наночастиц бора для нейтронозахватной терапии».

По результатам рассмотрения диссертации «Полимерные композиции на основе биополимеров и наночастиц бора для нейтронозахватной терапии» принято следующее заключение:

Диссертационная работа Хаптахановой Полины Анатольевны посвящена разработке подходов к получению перспективных композиций для бор-нейтронозахватной терапии (БНЗТ) на основе биосовместимых полимеров и наночастиц элементного бора. Такие композиции должны соответствовать ряду требований: отсутствие токсичности; высокое содержание бора; биодоступность композиции; высокий ингибирующий эффект в условиях БНЗТ для исследуемых биологических систем; стабилизация наночастиц бора в полимерных матрицах. Главным результатом работы является то, что автором разработаны новые полимерные композиции на основе полисахаридов (гиалуроновая кислота, гидроксипропилцеллюлоза), сополимера ϵ -полилизина-поли-L-молочной кислоты и наночастиц элементного бора. Показана возможность получения ультрадисперсных фракций частиц бора менее 100 нм в условиях акустической кавитации в водной дисперсионной среде, количество примесей при таком способе получения минимизировано. Полученный состав композиций обладает ключевыми характеристиками: коллоидной стабильностью наночастиц бора, отсутствием токсичности, биосовместимостью, биодоступностью, высокой эффективностью в условиях радиобиологических испытаний. Показана возможность инкапсуляции наночастиц бора в синтетическую полимерную матрицу на основе блок сополимера полилизина-поли-L-молочной кислоты", который был синтезирован с применением без растворного импульсного механохимического подхода. Продемонстрировано изменение свойств поли-L-молочной кислоты (ПМК) при добавлении наночастиц бора на начальном этапе синтеза. Автором проведено сравнение полимерных матриц, в которые были инкапсулированы наночастицы элементного бора. Показана высокая усваиваемость разработанных полимерных композиций на моделях *in vitro/in vivo*, что потенциально исключает использование больших терапевтических доз ^{10}B , при этом повышается возможность снизить токсическую нагрузку на организм в сравнении с существующими клиническим препаратом – борфенилаланином (ВРА). Показано, что применение разработанных композиций в условиях нейтронного облучения обеспечило снижение жизнеспособности тестируемых биологических систем на 70%.

Актуальность работы

Биосовместимые полимерные материалы нашли широкое применение в составе пролонгируемых систем доставки лекарств. С их помощью стало возможным усовершенствовать терапевтические функции лекарственных препаратов, такие как: селективная локализация, контролируемый профиль высвобождения и снижение системной токсичности. Разработка полимерных систем доставки борсодержащих

препаратов для одного из передовых направлений лучевой терапии онкологических заболеваний – бор-нейтронозахватной терапии (БНЗТ) - является одной из актуальных задач в данном направлении. БНЗТ перспективна для повышения эффективности лечения сложных форм раковых образований, включая злокачественные опухоли мозга. Метод БНЗТ заключается в использовании соединений на основе стабильного изотопа ^{10}B в качестве основы терапевтических препаратов и стабильного пучка тепловых (<0.1 эВ) нейтронов. Однако существует ключевой фактор, ограничивающий развитие и применение методики БНЗТ в широкой практике – при обычно применяемой дозировке концентрация клинического препарата оказывается недостаточной для достижения эффективного эффекта. Создание системы доставки терапевтического препарата на основе наночастиц элементного бора и полимерной матрицы является одним из перспективных подходов в получении мишенного агента для проведения бор-нейтронозахватной терапии. Наночастицы бора обладают гидрофобностью и склонны к агрегированию в жидких средах, что является лимитирующим фактором, ограничивающим их применение в области медицины. Подход, заключающийся в инкапсуляции гидрофобных лекарственных средств в матрицы биополимеров, позволил значительно улучшить фармакологические и терапевтические свойства лекарственных/терапевтических веществ за счет контроля их фармакокинетики, фармакодинамики и токсичности. Современные носители для доставки лекарств зачастую производят из тоннажных полисахаридов, в частности гиалуроновой кислоты, целлюлозы и ее водорастворимых производных. Альтернативными матрицами для инкапсуляции наночастиц бора являются сложные полиэферы и полиаминокислоты, в частности, полимолочная кислота (ПМК). Однако, ПМК является гидрофобным и инертным полимером, что значительно ограничивает его применение в инвазивной медицине. Решением этой проблемы может служить создание амфифильных макромолекул с ПМК, что значительно расширит свойства полимерных носителей на его основе. Модификация цепи полимолочной кислоты гидрофильными фрагментами, близкими по своей природе к составу структурных элементов клеток организма позволит создать новое поколение «умных» полимерных носителей для систем доставки лекарств. Одним из таких соединений, является полиаминокислота – ϵ -полилизин ($\epsilon\text{-PLL-NH}_2$), поликатионная природа $\epsilon\text{-PLL}$ при физиологическом pH делает его одним из перспективных кандидатов в области доставки лекарств, при этом PLL обладает реакционноспособными функциональными группами для связывания с целевыми лигандами и биомаркерами для обеспечения специфического клеточного поглощения. Перспективным подходом в синтезе сополимеров PLL-ПМК является применение методов импульсной механохимии. В частности, происходит процесс механохимической активации, сопровождающийся образованием дефектов в твердом теле, которые способствуют протеканию химических реакций при комнатной температуре и без использования больших количеств органических растворителей и катализаторов. Разработка предложенных полимерных композиций с наночастицами бора для БНЗТ путем реализации выбранных подходов обеспечит высокую эффективность метода и возможность варьирования молекулярно-массовых характеристик, надмолекулярных структур, контролируемых сроков биodeградации в различных средах, дополнительной функционализации таргетными молекулами. Таким образом, диссертационное исследование Хаптахановой П.А. безусловно является актуальным.

Цель диссертационной работы Хаптахановой П.А. заключается в разработке научно-технологических подходов к получению перспективных композиций для БНЗТ на основе биосовместимых полимеров и наночастиц элементного бора. Подходы и решения должны соответствовать следующим требованиям: отсутствие токсичности; высокое содержание ^{10}B в одной единице препарата (мкг/мг полимера); биодоступность композиции; высокий ингибирующий эффект в условиях БНЗТ для исследуемых биологических систем; стабилизация наночастиц бора в полимерных матрицах. При получении композиций с наночастицами бора, диспергированных в полимерных матрицах, должны быть использованы доступные, масштабируемые и эффективные методы синтеза.

Научная новизна полученных результатов. Впервые предложены рецептуры полимерных композиций на основе полисахаридов, сополимеров сложных полиэфиров и полиаминокислот, в матрицу которых инкапсулированы наночастицы бора для применения в качестве бор-нейтронозахватной терапии. Впервые предложено использовать эффективный безрастворный механохимический подход для синтеза привитых сополимеров полимолочной кислоты- ϵ -полилизина, который обеспечивает более простую и экологически безопасную технологию получения продукта без необходимости проведения дополнительной очистки. Впервые показано, что полимерные матрицы полисахаридов, сополимера полимолочной кислоты-полилизина могут быть использованы в качестве эффективных стабилизирующих систем для нанодисперсных частиц бора. Они обеспечивают сохранение размерных характеристик в течение длительного времени и повышают биодоступность частиц бора, а также обеспечивают низкую токсичность и высокий терапевтический эффект после нейтронного облучения.

Практическая значимость работы. Разработанные автором композиции на основе наночастиц бора и биосовместимых полимеров позволят увеличить эффективность бор-нейтронозахватной терапии за счет повышения концентрации активного компонента, обеспечивающей более высокую поглощенную дозу облучения. Автором разработаны составы композиций на основе наночастиц бора в составе полимерных матриц, ингибирующие рост злокачественного образования в экспериментах *in vitro/in vivo* после нейтронного облучения. Таким образом, полученные автором результаты представляют безусловный практический интерес для применения в медицине.

Комиссия отмечает, что диссертация Хаптахановой П.А. соответствует пунктам 2, 4, 9 паспорта научной специальности 1.4.7 – «Высокомолекулярные соединения» и отрасли науки – химические. Результаты работы были опубликованы в виде 5 научных статей в российских и зарубежных журналах, входящих в перечень ВАК и индексируемых в базах данных «Scopus» и «Web of Science». Получены 2 патента на изобретение: в РФ и в Китае. Материалы работы также были представлены на 11 всероссийских и международных конференциях.

В публикациях и докладах диссертанта подробно изложены основные положения и содержание проведенных теоретических и экспериментальных исследований. Это полностью соответствует требованиям пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ №842 от 24.09.2013г. (с изменениями и дополнениями, внесенными Постановлением Правительства Российской

Федерации на текущую дату), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук.

Заключение

В представленном виде диссертация Хаптахановой П.А. соответствует требованиям ВАК и может быть принята к защите Диссертационным советом 24.1.116.01 (Д 002.085.01) на базе Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Института синтетических полимерных материалов им. Н. С. Ениколопова» Российской академии наук (ИСПМ РАН).

Постановили:

1. Принять к защите диссертационную работу Хаптахановой П.А. на тему «Полимерные композиции на основе биополимеров и наночастиц бора для нейтронозахватной терапии», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.7 – высокомолекулярные соединения.

2. Утвердить в качестве официальных оппонентов:

Мелик-Нубарова Николая Сергеевича, доктора химических наук, заведующего Лабораторией функциональных полимеров и полимерных материалов ФГБОУ ВО Московского государственного университета им. М. В. Ломоносова (МГУ им. М. В. Ломоносова), г. Москва.

Легонькову Ольгу Александровну, доктора технических наук, заведующую Отделом перевязочных, шовных и полимерных материалов в хирургии, руководителя Испытательного центра Национального медицинского исследовательского центра хирургии имени А. В. Вишневского (НМИЦ хирургии им. А. В. Вишневского), г. Москва.

3. Утвердить в качестве ведущей организации Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт элементоорганических соединений им. А. Н. Несмеянова Российской академии наук (ИНЭОС РАН), г. Москва.

4. Назначить срок защиты – 27 июня 2024 года.

5. Утвердить список рассылки автореферата.

6. Разрешить печать автореферата в количестве 120 экземпляров.

Открытым голосованием решение диссертационного совета принимается единогласно.

Председатель диссертационного
совета 24.1.116.01 (Д 002.085.01)

д.х.н., член-корр. РАН

Ученый секретарь, д.х.н.



А.Н. Озерин

О.В. Борщев