

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор Федерального государственного
бюджетного учреждения науки «Институт
элементоорганических соединений

им. А. Н. Несмеянова

Российской академии наук»

чл.-корр. РАН, доктор химических наук,

профессор

ТРИФОНОВ АЛЕКСАНДР АНАТОЛЬЕВИЧ

«28» мая 2024 г.



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

на диссертационную работу Хаптахановой Полины Анатольевны
«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

Разработка новых терапевтических препаратов и систем их доставки на основе биосовместимых полимерных материалов является перспективной и актуальной задачей. Впервые различные лекарственные формы препаратов с контролируемым высвобождением были одобрены в 1950-х годах и с тех пор привлекли значительное внимание благодаря своим преимуществам перед не инкапсулированными лекарствами. Системы доставки высвобождают лекарства с заданной скоростью, в течение определенного периода времени; улучшают растворимость лекарственных средств, накопление в целевых участках, фармакологическую активность, фармакокинетические свойства, а также снижают токсичность лекарств.

Диссертационная работа Хаптахановой П. А. посвящена разработке новой формы мишенного терапевтического препарата для бор-нейтронозахватной терапии (БНЗТ) в виде наночастиц элементного бора. Преимущество таких частиц заключается в высоком содержании атомов бора, что при селективной локализации частиц в пораженной области позволит произвести эффективное губительное действие после нейтронного облучения. Однако, не смотря на очевидные преимущества наночастиц бора, их применение ограничено, так как они не имеют селективное сродство к клеткам организма различного

типа, а также они гидрофобные. Исходя из этого, правильной и актуальной задачей является применением систем доставки для гидрофобных наночастиц бора на основе биосовместимых полимерных материалов.

Цель диссертационной работы Хаптахановой П. А. заключалась в разработке научно-технологических подходов к получению перспективных композиций для бор-нейтронозахватной терапии на основе биосовместимых полимеров и наночастиц элементного бора, соответствующих требованиям: отсутствие токсичности; высокое содержание ^{10}B в одной единице препарата, обеспечение стабильности наночастиц бора. Получение композиций с наночастицами бора, диспергированных в полимерных матрицах, должно быть реализовано с применением доступных, масштабируемых, а также эффективных методов синтеза. Разработанные композиции должны быть биосовместимыми, оказывать высокий ингибирующий эффект после нейтронного облучения.

Научная новизна полученных результатов заключается в том, что впервые предложены рецептуры полимерных композиций на основе полисахаридов, сополимеров сложных полиэфиров и полиаминокислот, в матрицу которых инкапсулированы наночастицы бора для применения в БНЗТ; впервые предложено использовать эффективный безрастворный механохимический подход для синтеза привитых сополимеров полимолочной кислоты- ϵ -полилизина, обеспечивающий более простую и экологически безопасную технологию, позволяющую получать продукт, не требующий дополнительной очистки; впервые показано, что полимерные матрицы полисахаридов, сополимера полимолочной кислоты-полилизина могут быть использованы в качестве эффективных стабилизирующих систем для нанодисперсных частиц бора, обеспечивающих сохранение размерных характеристик в течение длительного времени. Такие матрицы повышают биодоступность частиц бора, обеспечивают низкую токсичность и высокий терапевтический эффект после нейтронного облучения; впервые предложено получение узкодисперсных фракций наночастиц элементного бора менее 100 нм с применением ультразвукового диспергирования.

Практическая значимость работы состоит в том, что разработанные в ходе выполнения исследовательской работы композиции на основе наночастиц бора и биосовместимых полимеров позволят увеличить эффективность БНЗТ за счет повышения дозы мишенного агента в пораженных областях. Изучение параметров и условий синтеза композиций на основе биосовместимых полимеров и наночастиц бора важны для предполагаемого медицинского применения. Разработаны составы композиций на основе наночастиц бора в составе полимерных матриц, ингибирующие рост злокачественного образования в экспериментах *in vitro/in vivo* после нейтронного облучения.

Результаты научных исследований по теме диссертации опубликованы в **пяти**

научных статьях в российских и зарубежных журналах, входящих в перечень ВАК и индексируемых в базах данных «Scopus» и «Web of Science». Получены 2 патента: РФ, Китай. Одобрена 1 заявка на изобретение, РФ.

Структура диссертационной работы Хаптахановой П. А. представлена следующим образом: введение, далее следуют три основные главы – литературный обзор, экспериментальная часть, обсуждение результатов, в конце представлены заключение, выводы, список использованной литературы и приложение в виде таблиц.

Во **введении** представлено обоснование и актуальность темы исследования, оценена разработанность темы исследования, сформулированы цель и задачи диссертационной работы, определена практическая значимость работы, изложены положения, выносимые на защиту. Представлен список опубликованных работ по теме диссертационной работы, а также список конференций.

В **обзоре литературы** представлены разделы, отражающие основное направление диссертационной работы. Подробно описаны разработки препаратов для БНЗТ как отечественных, так и зарубежных исследователей. Сформулированы основные требования, которым должны соответствовать современные доставщики бора-10. Обосновано преимущество наночастиц бора перед борными мономерами в качестве мишенного агента для БНЗТ. Рассмотрены методы синтеза наночастиц бора, включая основные аспекты и особенности ультразвукового диспергирования. Представлен исчерпывающий обзор касательно полисахаридов, полимолочной кислоты, полилизина применяемых в системах доставки лекарств. Подробно расписаны требования, характеристики, свойства таких композиций. Уделено внимание механохимическому методу синтеза, особенностям, закономерностям.

Приведенный обзор литературы позволил достоверно раскрыть тему исследования в диссертационной работе.

В главе **«Экспериментальная часть»** представлены характеристики исходных компонентов для синтеза и аналитических исследований. Подробно представлены методики синтезов объектов исследования данной диссертационной работы. Подробно проводится описание методик и методов анализа выбранных объектов исследования.

Основное содержание диссертационной работы представлено в главе **«Обсуждение результатов»**. Глава 3 состоит из трех основных разделов и соответствующих подразделов, которые логично выстроены в последовательность. В первом разделе сообщается о получении наночастиц элементного бора, показано взаимосвязанное влияние параметров ультразвукового диспергирования на выход наночастиц. Показано получение трех фракций частиц бора, в интервале размеров от 5 до 100 нм, а также в полной мере охарактеризованы морфологические характеристики и свойства полученных фракций. Оценена стабильность наночастиц в водных растворах полисахаридов: гидроксиэтилцеллюлоза, гиалуроновая

кислота, которые использовались как инкапсулирующая матрица для частиц. Показано, что оптимальная концентрация полимера, обеспечивающая стабильность частиц, с молекулярной массой в пределах 1000 кДа, составляет 0.3% масс. Отмечено, что динамическая вязкость 0.3% водного раствора полимера (гидроксиэтилцеллюлоза, гиалуроновая кислота) удовлетворяет требованиям к биологическому применению, а именно, внутривенное введение.

Во втором разделе главы 3 представлена синтетическая матрица для инкапсуляции наночастиц бора, на основе биосовместимых поли-L-молочной кислоты и ϵ -полилизина. Инкапсуляцию наночастиц бора производили предварительно в полимолочной кислоты, которые синтезировали с применением твердотельной дополиконденсацией. Такой метод синтеза исключает использование органических растворителей и катализаторов, что несомненно является преимуществом перед растворными методами синтеза полимолочной кислоты. Частицы бора добавляли в исходный мономер на начальном этапе синтеза. По проведению всех стадий показано влияние частиц бора на свойства и характеристики конечного продукта. Показано, что наночастицы бора в интервале размеров 5-15 нм выступают нуклеирующей добавкой для полимолочной кислоты. Показано изменение молекулярно-массовых характеристик полимера при варьировании концентрации наночастиц бора. Определен процент (масс.) наночастиц бора, которые были инкапсулированы в полимолочную кислоту.

Также во втором разделе главы 3 представлен синтез амфифильных сополимеров полимолочной кислоты и полилизина. Для получения таких сополимеров выбран интересный и не тривиальный метод, заключающийся в импульсном механохимическом воздействии. При варьировании массового соотношения исходных компонентов, но при одинаковых оптимальных условиях воздействия, получены сополимеры полилизина и полимолочной кислоты, структуру которых охарактеризовали ИК и ЯМР-спектроскопией, молекулярная масса охарактеризована с помощью метода ГПХ. Показано, что такие сополимеры самоорганизуются в ассоциаты в водном растворе. Методами ТЭМ, МУРР, ДСР показана морфология ассоциатов сополимеров полилизина и полимолочной кислоты.

В третьем разделе главы 3 в полном объеме описаны биологические эксперименты разработанных композиций. Исследование нативных наночастиц бора в диапазоне размеров от 5 до 100 нм является правильным, так как важно было оценить их токсический эффект, а также определить размер, который максимально накапливался в онкоклетках. Определение такого размера позволило получить дальнейшие оптимизированные составы полимерных композиций с наночастицами бора. По результатам цитологических исследований показано, что все полимерные матрицы достоверно приводят к накоплению наночастиц бора в онкоклетках, однако, выявлено, что процент накопления бора зависит от природы инкапсулирующего полимера. Проведены обширные эксперименты *in vivo* для всех

разработанных полимерных композиций, при варьировании способов введения. Показана оценка распределения наночастиц бора в органах животных, в зависимости от природы и типа стабилизирующей полимерной матрицы.

В **заключении и выводах** сформулированы основные результаты диссертационной работы. Предложены оптимальные составы композиций, которые могут в дальнейшем быть пригодны для применения в БНЗТ. Стоит отметить, что вся работа выстроена на использовании «зеленых» методах синтеза, без использования токсичных прекурсоров, катализаторов процесса или растворителей.

Результаты, представленные в диссертации П.А. Хаптахановой «Полимерные композиции на основе биополимеров и наночастиц бора для нейтронозахватной терапии» могут быть рекомендованы для использования в работе Федерального государственного бюджетного учреждения Министерства здравоохранения Российской Федерации «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Блохина», Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт ядерной физики им. Г. И. Будкера» Сибирского отделения Российской академии наук, Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба, Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт элементоорганических соединений им. А. Н. Несмеянова Российской академии наук», Московского государственного университета им. М. В. Ломоносова, Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А. В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт высокомолекулярных соединений Российской академии наук», работе Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт синтетических полимерных материалов им. Н. С. Ениколопова Российской академии наук», а также в других профильных организации, работа которых связана с разработкой систем доставки лекарств и систем для осуществления нейтронозахватной терапии.

При общей положительной оценке, по диссертационной работе Хаптахановой П. А. имеется ряд вопросов и замечаний, преимущественно носящих рекомендательный характер:

1. Хотя в диссертационной работе получены новые стабилизированные дисперсии наночастиц бора, природа взаимодействий с макромолекулярными стабилизаторами и лигандами не исследована. Эти результаты могли бы служить дополнительным украшением диссертации;
2. Нелишним было бы установить механизмы, ответственные за обеспечение агрегативной устойчивости полученных дисперсных систем (электростатический, стерический, структурно-механический и т.д.);

3. Интересны были бы результаты исследований по варьированию молекулярно-массовых характеристик полилизина (ПЛ) и поли-L-молочной кислоты (ПМК) в синтезе сополимера ПЛ-ПМК механохимическим методом. Возможна ли побочная деструкция или сшивка макромолекул при механохимическом воздействии?
4. В данной диссертационной работе инкапсуляция частиц бора в матрицу полимолочной кислоты была осуществлена методом наполнения в условиях поликонденсации, при котором, не ясно распределение частиц бора в матрице. Не лишним было бы также произвести инкапсуляцию частиц бора в исследуемые сополимеры с применением растворных методов.
5. В главе 3 данной диссертационной работы указан интервал тестируемых концентраций наночастиц бора в экспериментах *in vitro* и *in vivo*: до 1000 мкг/мл. Однако, не исследована стабильность дисперсий наночастиц бора, с концентрацией 1000 мкг/мл в среде водных растворов гиалуроновой кислоты и гидроксиэтилцеллюлозы.

Указанные замечания носят характер рекомендаций и не снижают ценности, значимости и исключительно положительной оценки выполненных в диссертационной работе исследований.

Диссертационная работа Хаптахановой Полины Анатольевны представляет собой завершенное исследование, выполненное на высоком уровне, имеющее высокую научную и практическую значимость. По методологии исследования, содержанию и существу сформулированных выводов диссертация соответствует паспорту научной специальности 1.4.7. Высокомолекулярные соединения (направления исследования 2, 4, 9). Автореферат диссертации полностью отражает ее содержание. Научные результаты, представленные в диссертационной работе опубликованы в ведущих отечественных и зарубежных журналах.

По совокупности актуальности, научной новизны и практической значимости диссертация Хаптахановой Полины Анатольевны «Полимерные композиции на основе биополимеров и наночастиц бора для нейтронозахватной терапии» является научно-квалификационной работой в которой содержится решение научной задачи в области синтеза и использования макромолекул для стабилизации наночастиц бора и получения новых агентов для нейтронозахватной терапии, имеющей существенное значение для развития отрасли знаний о высокомолекулярных функциональных стабилизаторах наноразмерных систем биомедицинского назначения и полностью отвечающей требованиям, предъявляемым к диссертационным работам на соискание ученой степени кандидата наук, обозначенным в п.п. 9 - 14 Положения «О порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (с изменениями и дополнениями), а ее автор, Хаптаханова Полина Анатольевна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по

научной специальности 1.4.7. Высокомолекулярные соединения.

Отзыв на диссертационную работу Хаптахановой Полины Анатольевны «Полимерные композиции на основе биополимеров и наночастиц бора для нейтронозахватной терапии» обсужден и утвержден на заседании Лаборатории гетероцепных полимеров (№ 302) Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт элементоорганических соединений им. А. Н. Несмеянова Российской академии наук» (протокол № 3 от 13 мая 2024 г.)

Отзыв составил:

заведующий Лаборатории гетероцепных полимеров (№ 302) Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт элементоорганических соединений им. А. Н. Несмеянова Российской академии наук», доктор химических наук (специальность 02.00.06 – Высокомолекулярные соединения)

/Межуев Ярослав Олегович/

28.05.2024г.

Тел.: +7(926)549 – 69 – 85

e-mail: valsorja@mail.ru

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт элементоорганических соединений им. А. Н. Несмеянова Российской академии наук» (119334, Москва, ул. Вавилова, д. 28, стр. 1., Тел. (499) 135-92-02, e-mail: larina@ineos.ac.ru)

Подпись заведующего Лабораторией гетероцепных полимеров (№ 302) Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт элементоорганических соединений им. А. Н. Несмеянова Российской академии наук», доктор химических наук (специальность 02.00.06 – Высокомолекулярные соединения), доктора химических наук Межуева Ярослава Олеговича

у д о с т о в е р я ю

Ученый секретарь Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт элементоорганических соединений им. А. Н. Несмеянова Российской академии наук», кандидат химических наук

/Гулакова Елена Николаевна/

