

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 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
ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ
КАНДИДАТА ХИМИЧЕСКИХ НАУК

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от «27» июня 2024 г. № 7

О присуждении Хаптахановой Полине Анатольевне, гражданке РФ, ученой степени кандидата химических наук.

Диссертация «Полимерные композиции на основе биополимеров и наночастиц бора для нейтронозахватной терапии» по специальности 1.4.7 – «Высокомолекулярные соединения» принята к защите 11 апреля 2024 года, протокол № 2, 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), 117393 г., Москва, ул. Профсоюзная, 70, (приказ Минобрнауки №75/нк от 15 февраля 2013 года).

Соискатель Хаптаханова Полина Анатольевна, 1995 года рождения, в 2018 г. окончила Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева», г. Москва. С 2018 г. по 2022 г. проходила обучение в аспирантуре ИСПМ РАН по направлению 04.06.01. Химические науки, специальность 1.4.7 Высокомолекулярные соединения. Кандидатский минимум был сдан в 2019-2021 годах. В настоящее время работает в должности младшего научного сотрудника в Отделе биополимеров, Лаборатории полимерных и композиционных материалов биомедицинского назначения ИСПМ РАН.

Диссертационная работа выполнена в лаборатории твердофазных химических реакций (Отдел биополимеров) ИСПМ РАН, была рекомендована к защите на заседании Ученого совета ИСПМ РАН 7 декабря 2023 г., протокол № 14.

Научный руководитель – **Успенский Сергей Алексеевич**, кандидат химических наук, старший научный сотрудник Лаборатории полимерных и композиционных материалов биомедицинского назначения ФГБУН ИСПМ РАН, г. Москва.

Официальные оппоненты:

Мелик-Нубаров Николай Сергеевич, доктор химических наук, заведующий Лабораторией функциональных полимеров и полимерных материалов ФГБОУ ВО Московского государственного университета им. М. В. Ломоносова (МГУ им. М. В. Ломоносова), г. Москва.

Легонькова Ольга Александровна, доктор технических наук, заведующая Отделом перевязочных, шовных и полимерных материалов в хирургии, руководитель Испытательного центра Национального медицинского исследовательского центра хирургии имени А. В. Вишневского (НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского), г. Москва.

Официальные оппоненты дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация:

Ведущая организация Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской академии наук» (ИНЭОС РАН), в своем положительном отзыве, составленном д.х.н., заведующим лабораторией гетероцепных полимеров № 302 Межуевым Ярославом Олеговичем, и утвержденном директором ФГБУН ««Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской академии наук», чл.-корр. РАН, д.х.н., профессором Трифоновым Александром Анатольевичем, отмечает актуальность и перспективность диссертационной работы Хаптахановой П.А. на тему «Полимерные композиции на основе биополимеров и наночастиц бора для нейтронозахватной терапии». Работа 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, несмотря на очевидные преимущества наночастиц бора, их применение ограничено, так как они не имеют селективного сродства к клеткам организма различного типа, а также они гидрофобные. Исходя из этого, правильной и актуальной задачей является применение 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 составы полимерных композиций на основе полисахаридов, сополимеров сложных эфиров 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.

В отзыве ведущей организации высказаны следующие вопросы и замечания:

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 vivo* и *in vitro*: до 1000 мкг/мл. Однако, не исследована стабильность дисперсий наночастиц бора, с концентрацией 1000 мкг/мл в среде водных растворов гиалуроновой кислоты и гидроксиэтилцеллюлозы.

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 бор 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 РФ 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.

На автореферат диссертации поступило 4 отзыва.

1. Отзыв к.ф.-м.н., PhD, старшего научного сотрудника, и.о. заведующего Лабораторией молекулярно-клеточной биологии и оптогенетики Московского физико-технического института (МФТИ), Власова Алексея Валерьевича, положительный. Содержит следующие замечания:

- 1) Замечание рекомендательного характера: стоило бы провести исследования по изучению кинетики высвобождения наночастиц бора из полимерных матриц: полимолочной кислоты, полилизина-полимолочной кислоты. Оценить факторы, влияющие на профиль высвобождения частиц бора.
- 2) В работе не приведено сравнение по накоплению и распределению клинического препарата борфенилаланина с наночастицами бора в экспериментах *in vivo*. Как рекомендация, в дальнейшем стоило бы провести такие исследования.

2. Отзыв д.т.н., доцента, профессора кафедры Химии и технологии полимерных материалов и нанокompозитов федерального бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский государственный университет имени А.Н. Косыгина (Технологии. Дизайн. Искусство)», Рединой Людмилы Васильевны, положительный. Содержит следующие замечания:

- 1) На рисунке 2 В вместо ГЭЦ (гидроксиэтилцеллюлозы), указанной в подписи к рисунку, приведено обозначение ГК, соответствующее гиалуроновой кислоте. Также недостаточно четко обоснован выбор оптимальной концентрации раствора полимера для стабилизации наночастиц бора.
- 2) В работе указано, что «Оптимальным способом введения НЧ бора в полимерную матрицу является добавление частиц на этапе концентрирования исходного мономера». Что имеется в виду под

концентрированием?

- 3) В автореферате встречаются неудачные выражения «размер дисперсии», «было получено три соотношения», «интенсивном процессе прививки», имеются также опечатки.

3. Отзыв к.х.н., старшего преподавателя химического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова, Трофимчук Елены Сергеевны, положительный. Содержит следующие вопросы и замечания:

1) В автореферате приведены зависимости ζ -потенциала от времени, но эти данные никак не обсуждаются. Как-то знания о величине ζ -потенциала помогли в выборе оптимальных составов композиций?

2) Почему наблюдается экстремальная зависимость степени кристалличности и средневесовой молекулярной массы полимолочной кислоты от содержания наночастиц бора (данные табл. 1)?

3) В работе введен, на мой взгляд, не очень удачный термин «дополиконденсация», определения которого в автореферате нет.

Перепутана аббревиатура и название методов: **трансмиссионная спектроскопия** (ТЭМ), рентгеновская фотоэлектронная спектроскопия (РЭФС).

4. Отзыв д.ф.-м.н., заместителя директора по науке, и.о. заведующего лабораторией макрокинетики неравновесных процессов Научного центра волновых исследований Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федерального исследовательского центра Института общей физики им. А.М. Прохорова (филиал, НЦВИ ИОФ РАН), Барминой Екатерины Владимировны, положительный. Вопросы и замечаний не содержит.

Соискатель Хаптаханова Полина Анатольевна имеет 7 опубликованных работ по теме диссертации – пять научных статей в российских и зарубежных журналах, входящих в перечень ВАК и индексируемых в базах данных «Scopus» и «Web of Science»; получены два патента: РФ, Китай. Результаты диссертационной работы представлены на 11 российских и международных конференциях: Международной конференции по борсодержащим соединениям EuroBoron 8 (Франция, Монпелье, 2019); Международном симпозиуме по

самораспространяющемуся высокотемпературному синтезу (Россия, Москва, 2019); Международном симпозиуме ANAM-2019 (Армения, Ереван, 2019); Всероссийской конференции по бор-нейтронозахватной терапии (Россия, Новосибирск, 2019); Международной конференции «Деформация и разрушение материалов и наноматериалов» (Россия, Москва, 2019); Всероссийской Каргинской конференции «Полимеры-2020» (Россия, Москва, 2020); Всероссийской конференции по бор-нейтронозахватной терапии (Россия, Новосибирск, 2022); Международной конференции по бор-нейтронозахватной терапии (Испания, Гранада, 2022); Всероссийской конференции молодых ученых с международным участием «Современные проблемы науки о полимерах» (Россия, Санкт-Петербург, 2022); Международной конференции по механохимии (Россия, Новосибирск, 2022); Всероссийский научно-образовательный конгресс с международным участием «Онкорadiология, лучевая диагностика и терапия» (Россия, Москва, 2024).

Наиболее значимые работы по теме диссертации:

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:

6. 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.

7. Method of producing a composition for boron neutron capture therapy of malignant tumors (embodiments) / Uspenskij S.A., Naptahanova 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.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается компетентностью ученых-экспертов, и наличием у них научных публикаций в области исследования биосовместимых полимерных композиционных материалов.

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, гидроксиэтилцеллюлоза), 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. Полученные

композиции обладают следующими 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-полимолочной кислоты", который был синтезирован с применением безрастворного импульсного механохимического метода. 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 значимого 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 полиэфиры 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 (ϵ -ПЛ-NH₂), поликатионная природа ϵ -ПЛ при физиологическом pH делает его одним из перспективных кандидатов в области доставки лекарств, при этом ПЛ обладает реакционноспособными функциональными группами для связывания с целевыми лигандами и биомаркерами для обеспечения специфического клеточного поглощения. Перспективным подходом в синтезе

сополимеров ПЛ-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 метод 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 позволяют 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.

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.

В ходе защиты диссертации были высказаны следующие критические замечания и вопросы:

- 1) Структура Ваших носителей и полилактида, и полилизина, не сильно специфична с точки зрения каких-то взаимодействий, которые будут локализовать этот препарат в соответствующих клетках. Есть вариант, где нужно дорабатывать эту специфичность?
- 2) Есть ли в стране производители полимолочной кислоты и полилизина, которые способны производить товарное количество этих материалов, отвечающих медицинским требованиям?
- 3) На слайде 12 – поясните, пожалуйста, как Вы определяете, что опухоль стала в 2 раза меньше?
- 4) Когда Вы говорите о прививке полилизина с полимолочной кислотой, как Вы доказали, что у Вас получилась прививка, а не смесь?
- 5) Вы не могли бы сформулировать критерии подбора полимерных матриц для своей работы?
- 6) В диссертации используется полимерная система полимолочная кислота – полилизин, а в конце Вы говорите, что испытания показали, что наиболее перспективная система у Вас получена на гиалуроновой кислоте, поясните пожалуйста.
- 7) Основная часть Вашей работы – создание полимерной матрицы, которой окружен бор, а что касается самого бора? Есть ли наиболее активная фракция бора и по какой причине она такая? По размеру или из-за чего-то еще? Вы крупную фракцию удаляли на промежуточном этапе, это был многостадийный процесс? Есть ли какая-то связь с медиками?
- 8) Есть несколько верифицированных сообщений о том, что наночастицы, даже нейтральные, как наноалмазы, могут пробивать мембрану насквозь, если они обладают определенным маленьким размером, 5-6 нм, они оказываются в клетке. Вы в своей работе не видели корреляций, как это может проникнуть внутрь клетки и связано ли это с размерным фактором, который Вы экспериментально обнаружили? Какой механизм?

- 9) Вы говорили, что наночастицы выступают в роли нуклеаторов, это хорошо или плохо?
- 10) Вы используете механохимические реакции, одно из достоинств которых – это отсутствие очистки. Какие требования должны предъявляться к оборудованию, в котором будут проводиться эти механо-химические реакции для получения фармацевтических препаратов?
- 11) У Вас показано, что твердофазная поликонденсация длится 25 часов, это так? Что за оборудование может быть использовано и как контролировать такой процесс? Аппарат с перемешиванием или нет? Для чего давление?

Соискатель Хаптаханова П.А. согласилась с высказанными замечаниями, ответила на задаваемые ей в ходе заседания вопросы и привела собственную аргументацию:

- 1) Мы основывались на том, что это начало работы, построение идеальных композиций, т.е. полилизин мы в дальнейшем будем модифицировать таргетными специфичными молекулами, возможно биологическими молекулами. Также у полилизина большое сродство к биологическим молекулам. Есть большой выбор различных таргетных меток, эта работа является заделом для дальнейших исследований.
- 2) Пока представлены только зарубежные компании, которые могут поставить полилизин и полимолочную кислоту фармацевтического качества.
- 3) По данным МРТ оцениваются габариты опухоли, по габаритам вычисляется объем опухоли.
- 4) Благодаря очистке. Основываясь на амфифильных свойствах, мы сначала растворяли систему в селективном растворителе для одного полимера, гомополимер растворялся, мы отделяли осадок, согласно схеме очистки. Потом супернатант высушивали и анализировали, что осталось после этапа очистки. Данную процедуру повторяли многократно.
- 5) Критерии подбора, если говорить о тех матрицах, которые мы выбрали и применили, для полисахаридов – это высокая гидрофильность, биосовместимость, также полисахариды зарекомендовали себя как составные компоненты для разработки систем доставки гидрофобных

лекарств. Что касается матрицы полимолочной кислоты с полилизинном, то эта матрица, которая подразумевает дальнейшую модификацию специфическими таргетными молекулами, также она биосовместимая, потому что использовались биосовместимые полимеры, а также биodeградируемая. Но все-таки, матрицу с полимолочной кислотой и полилизинном рассматриваем с намеком на то, что в дальнейшем будем ее модифицировать таргетными молекулами, которые будут уже специфичны к раковым опухолям, с активной доставкой и т.д.

- 6) В той формуляции, в которой представлен сополимер полилизина с полимолочной кислотой, он не идеален, его нужно дорабатывать, прививать таргетные молекулы, а гиалуроновая кислота показала большее накопление потому, что она имеет сродство к рецепторам раковых клеток.
- 7) Да, мы основывались на размерных характеристиках, потому что предполагаем последующую инкапсуляцию, что может вызвать увеличение всей терапевтической композиции, которую будем вводить внутривенно, к примеру. Мы придерживались того, чтобы получать композиции не более 50 нм, т.е., чем меньше бор, тем более высока вероятность того, что мы получим общую терапевтическую композицию размером не более 50 нм. Да, это многостадийный ступенчатый процесс. Да, мы плотно сотрудничаем с медиками, это Институт цитологии и генетики в Новосибирске, а также Институт им. Н.Н. Блохина. Эксперименты с мышами и клетками проводят эти организации, а облучение проводится в Институте ядерной физики в Новосибирске.
- 8) Да, конечно, с размером это связано напрямую, т.к. чем меньше размер, тем больше они проникают во все органы. Механизм – это либо эндоцитоз, т.е. поглощается клеткой, либо через мембранные процессы внутри клетки.
- 9) Это покажут эксперименты по изучению гидролиза наших объектов.
- 10) Оборудование, которое будет одобрено в медицине.
- 11) Есть реакторы твердофазной полимеризации, они так и называются. Контролировать – делать анализ молекулярно-массовых характеристик полимеров. Аппарат без перемешивания, можно задать барботирование.

Давление нужно для того, чтобы отогнать реакционную воду или низкомолекулярные продукты реакции.

Исследование Хаптахановой П.А. выполнено на высоком научном уровне. Результаты диссертационной работы вносят заметный вклад в развитие науки и технологии в области высокомолекулярных соединений и биосовместимых полимерных материалов на их основе.

Диссертационный совет считает, что диссертация Хаптахановой П.А. полностью соответствует требованиям пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ №842 от 24.09.2013г., предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук. На заседании диссертационного совета, прошедшем 27 июня 2024 г., принято решение за решение научной задачи, имеющей значение для развития области знаний химии высокомолекулярных соединений, присудить Хаптахановой Полине Анатольевне ученую степень кандидата химических наук по специальности 1.4.7. – высокомолекулярные соединения.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 14 человек, из них 14 докторов наук, участвовавших в заседании, из 18 человек, входящих в состав, проголосовали: «за» - 14, «против» - 0, воздержавшихся нет.

Председатель
диссертационного совета
24.1.116.01 (Д 002.085.01),
Д.х.н., чл.-корр. РАН

Ученый секретарь
диссертационного совета,
д.х.н.
27.06.2024 г.



Озерин Александр Никифорович

* Борщев Олег Валентинович