

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор

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.

«11» сентября 2025 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Федерального государственного бюджетного учреждения науки
Институт синтетических полимерных материалов им. Н.С. Ениколопова
Российской академии наук по диссертационной работе Пучкова Александра Анатольевича
«Звездообразные биоразлагаемые полимеры на основе лактида для адресной доставки
лекарств»

Диссертационная работа Пучкова А.А. «Звездообразные биоразлагаемые полимеры на основе лактида для адресной доставки лекарств» выполнена в Институте синтетических полимерных материалов им. Н.С. Ениколопова РАН (ИСПМ РАН) в Лаборатории функциональных полимерных структур и Лаборатории полимерных и композиционных материалов биомедицинского назначения (Отдел биополимеров).

Тема диссертации была утверждена на заседании Ученого совета ИСПМ РАН (протокол №14 от 07.11.2019 г.). В диссертационной работе использованы результаты, полученные при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования РФ (FFSM-2022-0003), а также гранта РНФ № 18-73-10079 и № 18-73-10079-П.

Пучков А.А. в 2019 году окончил «МИРЭА – Российский технологический университет» (квалификация - магистр) по направлению подготовки 04.04.01 «Химия». В 2023 окончил аспирантуру в Институте синтетических полимерных материалов им. Н.С. Ениколопова РАН (ИСПМ РАН) по направлению подготовки 04.06.01 «Химические науки». В период подготовки диссертации являлся аспирантом в ИСПМ РАН и работал в Лаборатории функциональных полимерных структур ИСПМ РАН (инженер-исследователь, 2020 г.) и Лаборатории полимерных и композиционных материалов биомедицинского назначения ИСПМ РАН (м.н.с. с 2022 г. по 2024 г.).

Научный руководитель:

к.ф.-м.н. Седуш Никита Геннадьевич, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт синтетических полимерных материалов им. Н.С.

Ениколопова Российской академии наук, Отдел биополимеров, старший научный сотрудник, заведующий Лабораторией полимерных и композиционных материалов биомедицинского назначения.

Диссертационная работа была заслушана на заседании Ученого совета ИСПМ РАН (протокол № 7 от 04.03.2025 г.).

На заседании присутствовало:

14 членов ученого совета: (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. Зезин А.А., д.х.н. Шевченко В.Г., д.х.н. Кузнецов А.А., д.х.н. Борщев О.В., д.х.н. Лупоносов Ю.Н., к.х.н. Гетманова Е.В., к.х.н. Хавпачев М.А., к.х.н. Миленин С.А., к.ф.-м.н. Седуш Н.Г., к.ф.-м.н. Сосорев А.Ю.)

6 сотрудников ИСПМ РАН: к.х.н. Быкова И.В., к.т.н. Коваленко Д.А., м.н.с. Талалаева Е.В., м.н.с. Чуйко И.А., м.н.с. Анохин Е.В., м.н.с. Атаманова А.А.

В ходе обсуждения диссертанту были заданы следующие вопросы:

д.х.н. Зезин А.А.: Какой стандарт использовался для калибровки ГПХ? Уточните, как именно оценивалась равномерность распределения мономерных звеньев по лучам макромолекул? Чем объясняется более высокие показатели эффективности загрузки лекарственных соединений в наночастицы на основе 6-ти лучевых блок-сополимеров?

д.х.н. Борщев О.В.: Что в вашем случае является «кометоподобными» структурами? Для чего проводили замену концевых гидроксильных групп на карбоксильные? Есть ли данные ГПХ для полимеров с концевыми карбоксильными группами и меняется ли молекулярная масса образцов после модификации янтарным ангидридом? Протекает ли реакции расщепления некоторых лучей в процессе карбоксилирования? С какой целью проводили исследование деградации полимеров с концевыми карбоксильными группами, если их применение в живом организме может сопровождаться рядом ограничений? Что изображено черным цветом на схеме наночастиц? С чем связано увеличение скорости роста опухоли в группе с наносомальной формой препарата по сравнению со скоростью роста опухоли в группе контроля на финальном этапе эксперимента?

д.х.н. Агина Е.В.: Можете уточнить методику проведения эксперимента *in vivo*? В группе мышей с наносомальной формой препарата, с чем может быть связано торможение роста опухоли на начальном этапе эксперимента и ее экспоненциальный последующий рост? Проводился ли эксперимент по измерению цитотоксичности?

чл.-корр. РАН, д.х.н. Пономаренко С.А.: За счет чего в вашем случае обеспечивается адресная доставка лекарств? Обеспечивается ли пролонгированный

характер высвобождения лекарственного средства из наночастиц за счет их биоразложения, и можете ли вы контролировать этот процесс?

д.х.н. Кузнецов А.А.: По какому механизму идет биodeградация и ускоряет ли этот процесс замена концевых гидроксильных групп на карбоксильные? Исходя из графиков зависимости массы и молекулярной массы от времени деградации, какой из механизмов разрыва полимерных цепей преобладает концевой или случайный? По уравнению Карозерса в состоянии равновесия при конверсии 98% общая длина цепи должна быть 50, у вас же наблюдаются значения до 100 мономерных звеньев на луч, нет ли здесь противоречий или вы делаете несколько операций по добавлению мономера?

д.х.н. Бермешев М.В.: Проводилось ли исследование биораспределения для стандартного препарата? Как связана эффективность загрузки наночастиц на основе звездообразных блок-сополимеров с эффективностью доставки препарата в опухоль? Как проводилась очистка синтезируемых соединений от оловосодержащего катализатора и может ли наблюдаться антипролиферативный эффект от остатков олова?

Личный вклад автора.

Автор принимал участие в постановке цели и задач исследования, непосредственно проводил эксперименты, связанные с синтезом и модификацией исследуемых полимеров, изучением их деградации и получением наночастиц загруженных лекарственными средствами. Автор занимался подготовкой и оформлением научных публикаций, докладывал результаты работы на конференциях. Проводил исследования образцов методами гель-проникающей хроматографии с тройным детектированием, динамического светорассеяния и малоуглового рентгеновского рассеяния. Занимался обработкой и интерпретацией данных ядерного магнитного резонанса, масс-спектрометрии, термогравиметрического анализа, дифференциальной сканирующей калориметрии, а также исследований *in vitro* и *in vivo*.

Достоверность результатов исследований.

Достоверность результатов работы подтверждается использованием в своей основе общепринятых подходов и методик исследования, использованием современного оборудования прошедшего своевременные поверки, а также воспроизводимостью полученных результатов в повторных экспериментах. Результаты работы прошли строгое рецензирование и были опубликованы в журналах индексируемых в базах данных «Web of Science» и «Scopus».

Научная новизна.

1. Проведено систематическое исследование кинетики полимеризации L- и D,L-лактида в расплаве в присутствии мультифункциональных со-инициаторов триметилпропана, пентаэритрита, дипентаэритрита.
2. Впервые методом гель-проникающей хроматографии для звездообразных полилактидов (PLA) были определены поправочные коэффициенты для пересчета молекулярной массы, определенной относительно полистирольных стандартов, в абсолютные значения.
3. Впервые определены профили гидролитической деградации при температуре 37 °C 3-х и 6-ти лучевых поли-L-лактидов с различной степенью кристалличности и поли-D,L-лактидов с концевыми гидроксильными и карбоксильными группами.
4. Анализ самоорганизации звездообразных блок-сополимеров поли-L-лактид-блок-полиэтиленгликоль (PLLA-MPEG) показал, что метод нанопреципитации позволяет получать узкодисперсные наночастицы со средним размером 16 нм на основе полимеров со степенью полимеризации поли-L-лактидного блока 10.
5. Впервые была получена серия наночастиц на основе звездообразных блок-сополимеров PLLA-MPEG, содержащих противораковые комплексы Pt(IV) и Pt(II) (оксалиплатин), с высоким показателем эффективности загрузки. Продемонстрирована возможность одновременной солубилизации наночастицами комбинации оксалиплатина и 5-фторурацила.
6. Разработана новая наносомальная форма оксалиплатина, обладающая более низким уровнем общей токсичности и повышенной терапевтической эффективностью в лечении карциномы толстой кишки.

Практическая значимость работы:

В ходе работы были установлены кинетические закономерности полимеризации лактида в присутствии мультифункциональных спиртов, определены эффективные константы скорости этих реакций. Продемонстрирована возможность органокатализируемого синтеза 3-х лучевого PLA с высокой степенью конверсии мономера и функциональных групп со-инициатора. Исследовано влияние строения, молекулярной массы, степени кристалличности и природы концевых групп на скорость гидролитической деградации звездообразных PLA, что позволит на практике создавать материалы медицинского назначения с контролируемым сроком биоразложения.

Показано, что на основе звездообразных блок-сополимеров PLLA-MPEG могут быть получены биосовместимые наночастицы, способные солубилизовать как

гидрофильные, так и гидрофобные противораковые препараты. Эффективность действия разработанной наносомальной формы оксалиплатина была доказана в эксперименте *in vivo*, что делает ее перспективным кандидатом для доставки лекарственных средств в организме человека.

Соответствие специальности паспорту научной специальности.

Материалы диссертации соответствуют следующим направлениям исследований паспорта научной специальности 1.4.7. «Высокомолекулярные соединения»:

п. 2. Синтез олигомеров, в том числе специальных мономеров, связь их строения и реакционной способности. Катализ и механизмы реакций полимеризации, сополимеризации и поликонденсации с применением радикальных, ионных и ионно-координационных инициаторов, их кинетика и динамика. Разработка новых и усовершенствование существующих методов синтеза полимеров и полимерных форм.

п. 3. Основные признаки и физические свойства линейных, разветвленных, в том числе сверхразветвленных, и сетчатых полимеров, их конфигурация (на уровнях: звена, цепи, присоединения звеньев, присоединения блоков) и конформация. Учет влияния факторов, определяющих конформационные переходы. Роль межфазных границ. Надмолекулярная структура и структурная модификация полимеров.

п. 4. Химические превращения полимеров – внутримолекулярные и полимераналоговые, их следствия. Химическая и физическая деструкция полимеров и композитов на их основе, старение и стабилизация полимеров и композиционных материалов.

п. 9. Целенаправленная разработка полимерных материалов с новыми функциями и интеллектуальных структур с их применением, обладающих характеристиками, определяющими области их использования в заинтересованных отраслях науки и техники.

Полнота изложения материалов диссертации.

Результаты работы были опубликованы в 9 тезисах и представлены в виде стендовых и устных докладов на следующих научных конференциях: 63-я и 64-я Всероссийская научная конференция МФТИ (г. Москва, 2020, 2021), VIII Всероссийская Каргинская конференция «Полимеры в стратегии научно-технического развития РФ «Полимеры-2020» (г. Москва, 2020), VIII и IX Бакеевская международная конференция «Макромолекулярные нанообъекты и полимерные нанокомпозиты» (г. Москва, 2020, 2023), III Школа-конференция для молодых ученых «Супрамолекулярные стратегии в химии, биологии и медицине: фундаментальные проблемы и перспективы» (с

международным участием) (г. Казань, 2021), IX Всероссийская научная молодежная школа-конференция «Химия, физика, биология: пути интеграции» (г. Москва, 2022), Молодежная конференция «Тканеинженерные конструкции и материалы для биомедицины» (г. Санкт-Петербург, 2022), Международная научная конференция студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов - 2023» (г. Москва, 2023).

По материалам диссертационного исследования были опубликованы 6 статей в журналах, входящих в перечень ВАК и индексируемых в базах данных «Web of Science» и «Scopus».

1. Synthesis and characterization of well-defined star-shaped poly(L-lactides) / **A. A. Puchkov**, N. G. Sedush, A. I. Buzin, T. N. Bozin, A. V. Bakirov, R. S. Borisov, S. N. Chvalun // Polymer. – 2023. – Vol. 264. – P. 125573(1-11).

2. Синтез биоразлагаемых полимеров на основе L-лактида в присутствии безметаллового органического катализатора / **А. А. Пучков**, Н. Г. Седуш, А. С. Чиркова, Т. Н. Бозин, С. Н. Чвалун // Высокомолекулярные соединения. Серия Б. – 2023. – Т. 65. – № 4. – С. 265-274.

3. Физико-химические характеристики и антипролиферативная активность водорастворимой наносомальной формы комплекса Pt^{IV} с лигандом на основе лонидамина / **А. А. Пучков**, Н. Г. Седуш, А. А. Назаров, С. Н. Чвалун // Известия Академии наук. Серия химическая. – 2024. – Т. 73. – № 1. – С. 213-220.

4. Линейные и разветвленные полимеры лактида для систем направленной доставки лекарственных средств / В. И. Гомзяк, Н. Г. Седуш, **А. А. Пучков**, Д. К. Поляков, С. Н. Чвалун // Высокомолекулярные соединения. Серия Б. – 2021. – Т. 63. – № 3. – С. 190-206.

5. Наносомальные лекарственные формы на основе биоразлагаемых сополимеров лактида с различной молекулярной структурой и архитектурой / Н. Г. Седуш, Ю. А. Кадина, Е. В. Разуваева, **А. А. Пучков**, Е. М. Широкова, В. И. Гомзяк, К. Т. Калинин, А. И. Кулебякина, С. Н. Чвалун // Российские нанотехнологии. – 2021. – Т. 16. – № 4. – С. 462-481.

6. Synthesis and electrospinning of star-shaped poly(L-lactide) with different arm lengths / **A. A. Puchkov**, T. K. Tenchurin, V. G. Mamagulashvili, A. D. Shepelev, K. T. Kalinin, Yu. A. Kadina, R. A. Kamyshinsky, N. G. Sedush, S. N. Chvalun // Journal of Physics: Conference Series. – 2019. – Vol. 1347. – P. 012098(1-7).

По итогам заседания Ученого совета принято следующее заключение.

Диссертационная работа Пучкова А.А. «Звездообразные биоразлагаемые полимеры на основе лактида для адресной доставки лекарств» 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 Пучкова А.А. «Звездообразные биоразлагаемые полимеры на основе лактида для адресной доставки лекарств» 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.