

Отзыв

официального оппонента

доктора химических наук Карлова Сергея Сергеевича

на диссертационную работу Пучкова Александра Анатольевича

«Звездообразные биоразлагаемые полимеры на основе лактида для адресной доставки лекарств», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.7 – Высокомолекулярные соединения

Актуальность темы. В настоящее время полилактид (PLA) является одним из наиболее востребованных биоразлагаемых термопластичных сложных полиэфиров, производство которого превышает 500 тыс. тонн в год и демонстрирует устойчивую тенденцию к росту. Такой интерес к PLA обусловлен его биосовместимостью, способностью к биоразложению до нетоксичных продуктов (в первую очередь молочной кислоты), а также возможностью получения из возобновляемого сырья, преимущественно углеводов растительного происхождения. С момента появления первых коммерчески доступных продуктов на основе PLA, разработанных компаниями DuPont, Chronopol и Cargill в конце 1980-х начале 1990-х годов, материал был успешно коммерциализован рядом промышленных производителей и внедрен в широкий спектр прикладных направлений. Благодаря своим физико-химическим свойствам изначально PLA применялся преимущественно в медицинской сфере, например, для изготовления рассасывающихся шовных материалов и имплантатов. Сегодня он используется также в упаковке, 3D-печати, текстильной промышленности и производстве потребительских товаров. При этом биомедицинские применения по-прежнему остаются важной и приоритетной областью интереса как для исследователей, так и для ряда специализированных компаний.

Вместе с тем, несмотря на все преимущества высокомолекулярного PLA его относительно долгий срок деградации, высокая хрупкость и

склонность к термической деструкции при переработке могут ограничивать его применение. Одним из эффективных способов решения данных проблем является изменение молекулярной архитектуры полимера, в частности синтез макромолекул звездообразного строения. Звездообразные полимеры, содержащие центральное многофункциональное ядро и несколько отходящих от него цепей PLA, могут демонстрировать улучшенные реологические свойства, ускоренную деградацию и пониженную вязкость, а также обладают расширенным потенциалом для химической модификации за счет увеличенного числа доступных концевых групп. В частности, терминальное присоединение макромолекул полиэтиленгликоля (PEG) к звездообразным PLA позволяет синтезировать амфифильные блок-сополимеры, способные к самоорганизации в наночастицы для доставки лекарств. По сравнению с линейными аналогами, такие системы демонстрируют более компактные размеры, возможность формирования устойчивых мономолекулярных мицелл, а также гибкость в подборе гидрофильно-гидрофобного баланса. Это делает их особенно перспективными для создания стабильных в широком диапазоне концентраций, биосовместимых и высокоэффективных систем доставки лекарственных средств.

Диссертационная работа Пучкова А.А. посвящена комплексному исследованию вышеперечисленных аспектов, связанных с синтезом звездообразных PLA и их амфифильных производных, изучением их физико-химических характеристик и применения в составе наносомальных лекарственных форм. В работе детально рассмотрены синтетические подходы к получению полимеров заданной архитектуры, проанализировано влияние строения на их физико-химические характеристики, скорость деградации и способность к самосборке в наносомальные системы. Особое внимание уделено разработке и оценке наносомальных форм лекарственных препаратов, включая их антипролиферативную активность и биораспределение. Тем самым диссертационное исследование вносит

значимый вклад в решение актуальных задач полимерной химии и наномедицины.

Для объективной оценки научной новизны, теоретической и практической значимости диссертации целесообразно предварительно рассмотреть ее содержание.

Объем и структура диссертации. Диссертационная работа Пучкова А.А. изложена на 199 страницах текста, включает 84 рисунка, 14 таблиц и 197 наименований в списке использованной литературы. Структура работы строго соответствует требованиям к кандидатским диссертациям и состоит из введения, трех глав, выводов, благодарностей, списка сокращений и списка литературы.

Во введении обоснована актуальность исследования, сформулированы цель и задачи работы, определены ее научная новизна, практическая значимость и положения, выносимые на защиту. Отдельно обозначены методы исследования, личный вклад автора, степень достоверности и апробация результатов.

В первой главе довольно обширно представлен литературный обзор по теме исследования, из которого логично вытекают цель и задачи работы. В нем последовательно рассматриваются вопросы от получения необходимых мономеров до современных подходов к синтезу и исследованию звездообразных сложных полиэфиров, методы контроля над их архитектурой, а также каким образом она влияет на деградацию материалов, теплофизические и реологические свойства полимеров. Довольно подробно описываются механизмы полимеризации с раскрытием цикла, а также затрагиваются вопросы дальнейшего развития этого направления, в том числе с применением более биосовместимых катализаторов, по сравнению с 2-этилгексаноатом олова (II). Особое внимание уделено применению звездообразных гомо- и блок-сополимеров PLA в направленной доставке лекарственных средств и тканевой инженерии.

Вторая глава диссертационной работы посвящена экспериментальной части исследования. Она включает в себя детальное описание всех реактивов и материалов, использованных в работе, методики синтеза разветвленных поли-L- и поли-D,L-лактидов с концевыми OH- и COOH-группами, а также блок-сополимеров поли-L-лактид-блок-полиэтиленгликоль (PLA-PEG). В данной главе изложены подходы по формированию наночастиц методом нанопреципитации, а также наносомальных форм препаратов на их основе, включая модификацию условий в зависимости от типа лекарственного соединения, перечислены методики определения антипролиферативной активности и внутриклеточного распределения наночастиц на линиях аденокарциномы толстой кишки, молочной железы и фибробластов легкого эмбриона человека. Указаны детали исследования противоопухолевой эффективности наночастиц содержащих оксалиплатин на мышах линии Balb/c *in vivo*. Подробно охарактеризованы применяемые аналитические методы.

В третьей главе излагаются и обсуждаются основные полученные результаты. Автором работы была проделана большая серия синтетических экспериментов, благодаря которым были построены кинетические кривые полимеризации L- и D,L-лактида в присутствии трех отличающихся по функциональности со-инициаторов. Контролирование продуктов реакции на каждом временном этапе полимеризации способствовало определению оптимальных условий синтеза 3-х, 4-х и 6-ти лучевых PLA. Были определены эффективные константы скорости роста цепи, показано, что полимеризация имеет «псевдоживой» характер и подчиняется уравнению первого порядка по мономеру. Установлено, что структура используемых со-инициатора может оказывать влияние как на кинетику полимеризации, так и на скорость инициирования функциональных групп. Обнаруженные кинетические закономерности являются ценными с точки зрения понимания условий получения звездообразных PLA с заданным строением и составом.

Примечательным является то, что для анализа синтезированных полимеров автор работы использовал целый ряд инструментальных методов в том числе ГПХ с тройным детектированием, ЯМР и масс-спектрометрию МАЛДИ. Довольно хорошая корреляция результатов трех методов свидетельствует о достоверности получаемых результатов и выводов, касательно структуры синтезируемых гомополимеров.

Изучение теплофизических свойств звездообразных PLA показало, что разветвленная структура влияет на температуру стеклования, особенно у полимеров с невысокой степенью полимеризации лучей, что, в свою очередь, может существенно определять скорость их деградации. Установлено также, что для звездообразных PLA с большим числом лучей характерны более низкие значения степени кристалличности при аналогичной длине цепей, что свидетельствует о способности разветвленной структуры затруднять процесс кристаллизации. Установленные особенности подтвердились в дальнейшем в ходе работы и оказали значимый вклад на процесс гидролитической деградации PLA и самоорганизации его блок-сополимеров в водной среде.

Один из ключевых разделов диссертационной работы посвящен изучению гидролитической деградации звездообразных PLA при 37 °С. В отличие от большинства литературных данных, автором было проведено исследование вплоть до финальной стадии деградации образцов, что позволило всесторонне оценить поведение материалов и заложить основу для дальнейшего математического моделирования кинетики разложения. Несмотря на отсутствие математической обработки в данной работе, полученные результаты имеют высокий потенциал для последующей публикации. В исследовании систематически проанализировано влияние молекулярной массы лучей, исходной степени кристалличности и природы концевых групп, что позволило варьировать сроки деградации от 1.5 месяцев до 2 лет, и является значимым результатом для потенциального применения звездообразных гомополимеров в биомедицине.

В последнем, но не менее важном, разделе третьей главы в первую очередь отражено исследование самоорганизации амфифильных звездообразных блок-сополимеров PLA-PEG в водной среде методами ДСР, ПЭМ и рентгеновского рассеяния в больших и малых углах. Установлено, что гидродинамический диаметр наночастиц в большей степени зависел от степени полимеризации гидрофобного блока, чем от архитектуры исходных блок-сополимеров и находился в диапазоне от 16 до 54 нм по данным ДСР. Наиболее дисперсионно устойчивыми и способными к восстановлению до исходного состояния после лиофилизации оказались наночастицы с размером порядка 16 нм на основе блок-сополимеров с коротким гидрофобным блоком. В экспериментах *in vitro* была доказана их биосовместимость, кроме того, они продемонстрировали высокий потенциал по отношению к солюбилизации противораковых комплексов платины без потери их цитотоксических свойств. Противоопухолевая эффективность и биораспределение наиболее успешной наносомальной формы оксалиплатина были исследованы *in vivo*. Относительно препарата сравнения разработанная наносомальная форма на основе 6-ти лучевого блок-сополимера оказалась эффективнее более чем на 30%, при этом наблюдался значимое снижение накопление платины в критически важных органах, что подтверждает перспективность применения звездообразных блок-сополимеров PLA-PEG в системах адресной доставки противоопухолевых средств.

Научная новизна. Диссертационное исследование Пучкова А.А. обладает значительной научной новизной и направлено в основном на развитие фундаментальных представлений о взаимосвязи архитектуры звездообразных PLA и их амфифильных производных с физико-химическими характеристиками, процессами деградации и самоорганизацией полимеров в наносомальные структуры. В ходе работы были определены оптимальные условия получения 3-х, 4-х и 6-ти лучевых поли-L- и поли-D,L-лактидов с заданным молекулярным строением. Проведено обширное и комплексное исследование гидролитической деградации звездообразных PLA с различной

степенью кристалличности и функциональными группами. Создана новая наносомальная форма противоопухолевого препарата с доказанной эффективностью в экспериментах *in vitro in vivo*.

Практическая значимость. Разработанные методы синтеза звездообразных PLA с заданными молекулярными характеристиками и их амфифильных блок-сополимеров расширяют инструментарий создания биоразлагаемых материалов для биомедицинских приложений. Показана возможность целенаправленного регулирования скорости гидролитической деградации полимерных систем за счет варьирования степени разветвленности, длины цепей и типа концевых групп, что открывает перспективы для проектирования материалов с заданным сроком службы. Разработанные наносомальные системы на основе амфифильных блок-сополимеров продемонстрировали высокую стабильность, эффективность инкапсуляции противоопухолевых препаратов и селективную активность в отношении раковых клеток, что подтверждает возможность их использования в системах адресной доставки лекарственных средств.

Полученные результаты могут быть применены при разработке новых фармацевтических форм для таргетной терапии, а также при создании биоразлагаемых имплантируемых конструкций с управляемым сроком функционирования.

Общая характеристика. Диссертационная работа Пучкова А.А. выполнена на высоком уровне, отличается четкой логикой изложения, грамотной постановкой научной проблемы, корректным выбором методов исследования и глубоким анализом полученных результатов. Автор демонстрирует широкую осведомленность в современной научной литературе, умение критически осмысливать существующие подходы и предлагать собственные решения. Работа сочетает фундаментальные и прикладные аспекты, что свидетельствует о глубокой проработке темы.

Степень достоверности результатов. Достоверность полученных результатов обеспечивается использованием современных методов физико-

химического анализа, корректной постановкой экспериментов, репрезентативностью исследуемых объектов и строгой интерпретацией экспериментальных данных. Выводы диссертации полно отражают содержание работы, обоснованы полученными результатами и соответствуют поставленным целям и задачам исследования.

Публикации и апробация результатов. Основные результаты диссертационной работы отражены в шести публикациях, в том числе в рецензируемых журналах, входящих в перечень ВАК и индексируемых в международных базах данных Web of Science и Scopus, что подтверждает их научную значимость и соответствие современным требованиям к публикационной активности. Все публикации полностью соответствуют содержанию и тематике диссертации.

Результаты исследований прошли широкую апробацию на девяти международных и всероссийских научных конференциях, где были представлены в виде устных и стендовых докладов. Автореферат диссертации отражает в полном объеме основные положения, цели, задачи и результаты проведенного исследования.

Вопросы и замечания

Несмотря на высокую научную ценность и качество выполненной работы, при изучении диссертации возникли отдельные вопросы и замечания, носящие частный характер и не снижающие общего положительного впечатления от исследования.

1. В таблице 3.1 на странице 85 приведены значения $k_{эфф}$, экспериментально определенные автором. Следует отметить, найденные константы и их изменения в зависимости от условий явно зависят от структуры со-инициатора. Однако автор не рассматривает детально эти зависимости. На странице 94 лишь указано «Приведенные значения подтверждают возможное влияние структуры со-инициаторов на кинетику полимеризации лактида»

2. При исследовании полимеризации D,L-лактида (видимо, рацемической смеси D- и L-лактида) не приведены результаты изучения структуры образующегося полимера, в частности степени стереорегулярности, нет основания полагать образование стереокомплекса, однако следовало бы провести изучение.

3. На странице 114 диссертации указано, что приведенные данные масс-спектрометрии MALDI являются прямым подтверждением наличия центра ветвления в молекуле, однако на взгляд оппонента, это утверждение неверное.

4. На странице 124 при описании введения карбоксильных групп в полимер автор предполагает, что увеличение индекса полидисперсности связано со спецификой поведения подобных полимеров на колонке и приводит ссылку, однако следовало бы предпринять усилия по доказательству именно этой причины изменения индекса полидисперсности, а не, например, разрушения полимерной цепи.

5. На рисунке 3.24 на странице 125 корректнее было бы обозначить количество мономерных звеньев остатка молочной кислоты как «n» в модифицированном соединении, если в исходном оно обозначено, как «n-1».

Заключение

Основываясь на вышеизложенном, считаю, что диссертационная работа Пучкова Александра Анатольевича на тему «Звездообразные биоразлагаемые полимеры на основе лактида для адресной доставки лекарств» по актуальности, научной новизне, объему и уровню проведенных исследований, а также степени личного вклада полностью удовлетворяет требованиям пп. 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. №842, соответствует паспорту специальности 1.4.7 - «Высокомолекулярные соединения» (химические науки), а ее автор, Пучков Александр Анатольевич, заслуживает присуждения ученой степени кандидата

химических наук по специальности 1.4.7 – «Высокомолекулярные соединения».

Официальный оппонент:


 26.05.2025
Карлов Сергей Сергеевич

Степень (шифр): доктор химических наук (02.00.08 – Химия элементоорганических соединений)

Звание: профессор РАН

Должность: профессор кафедры органической химии,
исполняющий обязанности декана

Место работы: Химический факультет Московского Государственного
Университета имени М.В. Ломоносова

Почтовый адрес: 119991, Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 3.

Телефон: +74959393571

Электронный адрес: dekanat@chem.msu.ru