

ОТЗЫВ

официального оппонента

доктора химических наук Межуева Ярослава Олеговича

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

Диссертационная работа Пучкова А.А. посвящена синтезу и комплексному исследованию звездообразных биоразлагаемых полилактидов (ПЛА) с различными концевыми группами, в том числе модифицированных гидрофильными молекулами полиэтиленгликоля (ПЭГ). Особое внимание в данной работе уделено изучению влияния строения и состава макромолекул на их физико-химические свойства, динамику гидролитической деградации и параметры получаемых на их основе наночастиц в водной среде.

На современном этапе развития биомедицинской химии и фармацевтической нанотехнологии особое внимание уделяется разработке полимерных материалов нового поколения, способных выполнять функцию активных носителей лекарственных средств. Одним из ключевых направлений является разработка систем адресной доставки, обеспечивающих инкапсуляцию, контролируемое высвобождение и селективное накопление лекарственного вещества в целевых тканях, что особенно актуально для химиотерапии злокачественных новообразований. Среди синтетических биосовместимых полимеров, применяемых для этих целей, наиболее широко исследованными являются линейные блок-сополимеры на основе ПЛА и ПЭГ. Известно, что эти макромолекулы благодаря амфифильным свойствам способны самоорганизовываться в водной среде с образованием биосовместимых наночастиц, обладающих способностью к солубилизации гидрофобных противораковых препаратов, в том числе паклитаксела, что способствовало в свое время созданию его коммерчески доступной наноформы (Genexol-PM). В то же время, более глубокое понимание биологии опухолей показывает, что разные типы рака

характеризуются различной проницаемостью сосудов, скоростью роста и типом микроокружения. Это требует разработки методик получения наночастиц с заданным размером, морфологией, скоростью деградации и функциональностью. С этой точки зрения разработка потенциально более эффективных наносомальных систем доставки лекарственных средств на основе звездообразных блок-сополимеров, обладающих повышенной функциональностью, лучшей растворимостью и меньшими гидродинамическими диаметрами по сравнению с линейными аналогами, безусловно, является **актуальной задачей**. Таким образом, тема диссертации А.А. Пучкова, посвященной синтезу и фармакологическому применению звездообразных полилактидов, является безусловно **актуальной**.

Диссертационная работа изложена четким и грамотным научным языком, отличается логичностью построения и хорошим уровнем структурной организации. Представленное исследование носит целостный и завершенный характер и оформлено в соответствии с требованиями, предъявляемым к кандидатским диссертациям. **Работа имеет классическую структуру, включающую: введение, обзор актуальной научной литературы (глава 1), экспериментальную часть с описанием методик синтеза и исследования полимеров (глава 2), а также обсуждение полученных результатов с их интерпретацией (глава 3), выводы, благодарности, список использованных сокращений и список литературы, насчитывающий 197 источников.**

Первая глава представляет собой обширный и тщательно выполненный литературный обзор, в котором автор демонстрирует глубокое понимание проблематики, анализируя современные подходы к синтезу звездообразных полимеров, методы их изучения и области применения.

Во второй главе приведено подробное описание используемых реактивов, методик синтеза звездообразных PLA с различными концевыми группами, методик получения водных суспензий наночастиц и наносомальных форм препаратов на их основе. Подробно описаны методы исследования и эксперименты *in vitro* и *in vivo*.

Третья глава включает два раздела. Первый раздел посвящен синтезу и характеристике звездообразных 3-х, 4-х и 6-ти лучевых гомополимеров поли-L- и поли-D,L-лактида с различными концевыми группами, анализу влияния строения и состава полимеров на их теплофизические свойства, кристаллическую структуру и кинетику гидролитической деградации при 37 °С. Во втором разделе рассматриваются синтез звездообразных амфифильных блок-сополимеров ПЛА-ПЭГ, получение и характеристика полимерных наночастиц и наносомальных форм противораковых препаратов, а также исследование их цитотоксических свойств *in vitro* и противоопухолевой эффективности *in vivo*.

Следует отметить, что диссертационное исследование Пучкова А.А. отличается явной **научной новизной**, выраженной в детальном изучении закономерностей синтеза и свойств звездообразных ПЛА. В первую очередь, благодаря изучению кинетики полимеризации L- и D,L-лактидов в присутствии мультифункциональных со-инициаторов были определены эффективные константы скорости роста цепи и установлены оптимальные условия синтеза звездообразных гомополимеров ПЛА с заданным строением и молекулярной массой до 50 кДа. Это позволило с достаточной степенью достоверности анализировать влияние параметров макромолекул, в том числе количества лучей, на их теплофизические свойства и кинетику гидролитической деградации. Кроме того, в ходе выполнения работы были рассчитаны поправочные коэффициенты, позволяющие оценивать абсолютные значения молекулярной массы звездообразных ПЛА по данным ГПХ, основанной на применении широко используемых полистирольных калибровочных стандартов. Особенно важной составляющей научной новизны представляется детальное исследование самоорганизации звездообразных блок-сополимеров ПЛА-ПЭГ в водной среде с применением широкого спектра методов таких как ДСР, ПЭМ и МУРР. Благодаря этому на основе звездообразных блок-сополимеров ПЛА-ПЭГ впервые была получена серия полимерных наночастиц с размером менее 20 нм, содержащих противораковые комплексы платины и 5-фторурацил, и демонстрирующих высокие показатели эффективности загрузки и возможность одновременной

солюбилизации комбинации препаратов. Все перечисленное характеризует **научную новизну и бесспорную теоретическую значимость** результатов, представленных в диссертации А.А. Пучкова.

С **практической точки зрения** установленные закономерности гидролитической деградации гомополимеров ПЛА с концевыми гидроксильными и карбоксильными группами могут способствовать созданию на их основе нового поколения биосовместимых персонализированных материалов с контролируемой скоростью разложения. Полученные данные могут быть полезны и с точки зрения изготовления упаковочных изделий с прогнозируемыми сроками деградации. Также к практически значимым результатам можно отнести разработку новой наносомальной формы оксалиплатина, которая продемонстрировала улучшенные характеристики по сравнению с традиционной формой препарата, в том числе снижение общей токсичности и повышение терапевтической эффективности на животных моделях *in vivo*. Таким образом, диссертация А.А. Пучкова обладает явной **практической значимостью**.

Научные положения, сформулированные в диссертационной работе Пучкова А.А., базируются на обширном массиве **достоверных экспериментальных данных**, полученных в результате целенаправленных систематизированных исследований. Автором продемонстрирован высокий уровень научной добросовестности и глубины проработки поставленных задач, что подкрепляется тщательным анализом актуальной литературы. Синтетические подходы, реализованные в работе, подтверждаются серией репрезентативных примеров получения звездообразных ПЛА с различной функциональностью. Результаты работы опираются на применение широкого спектра современных инструментальных методов физико-химического анализа, включающего ЯМР- и ИК-спектроскопию, ГПХ с тройным детектированием, масс-спектрометрию, ДСК, ТГА, ДСР, СЭМ и ПЭМ, а также рентгеновское рассеяние в больших и малых углах. Применение указанных методов обеспечило высокую **степень достоверности полученных результатов и сформулированных выводов**.

Несмотря на бесспорно положительную оценку результатов, представленных в диссертации А.А. Пучкова, по работе имеются следующие рекомендации и замечания:

- 1) В обзоре литературы на стр. 22 – 37 при обсуждении механизмов полимеризации лактида в присутствии различных инициаторов следовало уделить большее внимание рассмотрению количественных кинетических закономерностей.
- 2) В тексте диссертации встречаются неудачные выражения. Например, на стр. 82 «Как известно, при ROP лактидов и лактонов в определенных условиях могут протекать побочные реакции внутри- и межмолекулярной переестерификации, приводящие к существенному увеличению молекулярно-массового распределения и несоответствию теоретической структуры макромолекул с полученной на практике.». Очевидно, что речь шла об увеличении ширины молекулярно-массового распределения. Далее на стр. 97 использовано словосочетание «безметаллового катализатора», а на стр. 157 название раздела 3.2.3 «Получение и характеристика наночастиц, нагруженных противоопухолевыми соединениями» является очевидным англицизмом. Повсеместно по тексту диссертации встречается слово «характеризация».
- 3) Не ясно зачем в таблице 3.1 на стр. 85 необходим второй столбец, так как по смыслу он дублирует третий столбец. Хорошо было бы пояснить обозначения к таблице 3.1 в подрисуночной подписи.
- 4) В разделе 3.1.5 «Гидролитическая деградация звездообразных полилактидов» было бы желательно дать количественное описание динамики изменения молекулярных масс разветвленных полимеров во времени при их гидролитической деградации.
- 5) Было бы не лишним детально исследовать кинетику высвобождения оксалиплатина из наночастиц, построенных цепями звездообразных полилактидов, за период времени до одного часа, так как за 1 час высвобождается более 65%

включенного лекарства. Это позволило бы установить детали кинетики и, вероятно, механизма высвобождения включенного лекарства.

Перечисленные замечания не влияют на общую высокую положительную оценку диссертационной работы, преимущественно носят характер рекомендаций и не затрагивают принципиальных аспектов и сформулированных выводов. Выводы, представленные в диссертации, логично следуют из экспериментальных данных, охватывают ключевые аспекты выполненного исследования и соответствуют поставленным целям и задачам. Их формулировка отличается четкостью, обоснованностью и научной корректностью, что свидетельствует о высокой квалификации автора. Таким образом, представленное диссертационное исследование можно охарактеризовать как полноценную научную работу, вносящую весомый вклад в развитие и практическое применение биоразлагаемых полимеров в российской полимерной науке и медицине.

Основные результаты диссертационной работы прошли широкую апробацию и были неоднократно представлены на международных и российских научных конференциях, а также изложены в 6 статьях в журналах, входящих в перечень ВАК и индексируемых в базах данных «Web of Science» и «Scopus». Тематика журналов полностью соответствует паспорту специальности 1.4.7. Высокомолекулярные соединения.

Содержание автореферата полностью соответствует диссертационной работе, отражает все основные положения, выдвинутые к защите.

По объектам, методам исследования, характеру научной новизны, практической значимости и сформулированным выводам диссертация А.А. Пучкова в полной мере соответствует паспорту научной специальности 1.4.7. Высокомолекулярные соединения в направлениях исследований 2, 3, 4 и 9.

По совокупности актуальности, научной новизны, теоретической и практической значимости диссертация Пучкова Александра Анатольевича «Звездообразные биоразлагаемые полимеры на основе

лактида для адресной доставки лекарств» отвечает требованиям 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) и является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи, имеющей значение для развития соответствующей отрасли знаний, а именно установление закономерностей полимеризации лактида с образованием звездообразных полимеров, которые представляют интерес в качестве носителей фармакологически активных веществ и гидролитической деструкции разветвленных полиэфиров, а ее автор, Пучков Александр Анатольевич, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по научной специальности 1.4.7. Высокомолекулярные соединения.

Официальный оппонент:


Межуев Ярослав Олегович

23.05.2025

Степень (шифр): доктор химических наук (02.00.06 – Высокомолекулярные соединения),

Звание: доцент

Должность: заведующий кафедрой биоматериалов

Место работы: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева»

Почтовый адрес: 125047, г. Москва, Миусская площадь, д. 9

Телефон: +7(499)9724808

Электронный адрес: mezhuev.i.o@muctr.ru

Подпись Межуева Я.О.

у д о с т о в е р я ю

Начальник управления организационного обеспечения
РХТУ им. Д.И. Менделеева,
к.х.н., доцент

