

УТВЕРЖДАЮ

Ректор Сколковского института
науки и технологий



Кулешов А.П.

2025 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Автономной некоммерческой образовательной организации высшего образования «Сколковский институт науки и технологий» (Сколтех) 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 научной специальности

1.4.7. Высокомолекулярные соединения

В настоящее время биоразлагаемые полимеры циклических сложных эфиров, такие как полилактид, полигликолид, поли-ε-капролактон (и другие), являются одними из наиболее эффективных альтернатив классическим полимерам на основе α-олефинов в области упаковки и изделий розового применения, а также в различных областях медицинского применения в качестве хирургического шовного материала, каркасов для тканевой инженерии, средств доставки лекарств с контролируемым высвобождением. Основным методом получения этих полимеров является полимеризация с раскрытием цикла (ROP, *ring-opening polymerization*) циклических мономеров под действием различных инициаторов и каталитических систем.

С точки зрения биомедицины, биоразлагаемые сложные полиэфиры, в частности полилактид (PLA) и его сополимеры, являются одними из наиболее перспективных соединений, которые активно используются в качестве шовных материалов, изделий для остеосинтеза, клеточных матриц, а также систем направленной доставки лекарственных средств. Несмотря на широкое распространение, присущая PLA хрупкость, низкая ударная вязкость и низкая прочность расплава, может ограничивать его области применений. Для улучшения или модификации физико-химических свойств PLA в последнее десятилетие активно развивается направление синтеза его аналогов с разветвленным, в частности звездообразным, молекулярным строением. Синтез и исследование свойств звездообразных полимеров в настоящее время являются одними из активно развивающихся направлений полимерной химии. Повышенный интерес к таким полимерам вызван тем, что в силу своих

структурных особенностей разветвленные полимеры имеют совершенно другие характеристики, отличные от их линейных аналогов. Регулирование молекулярной и надмолекулярной структуры, а также архитектуры биоразлагаемых полимеров, позволяет управлять их физико-химическими свойствами и профилем высвобождения физиологически активного вещества, что имеет важное значение для создания фармацевтических систем пролонгированного действия.

Несмотря на наличие высокоактивных лекарственных средств, медикаментозное лечение многих заболеваний остается неудовлетворительным. Среди факторов, снижающих эффективность лекарственной терапии, следует отметить недостаточную селективность действия лекарств: при введении лекарственного вещества (ЛВ) в организм происходит его неконтролируемое распределение по органам и тканям, при этом концентрации в очаге патологии зачастую не достигают терапевтического уровня. Причиной неэффективной доставки ЛВ могут быть трудности при проникновении в орган-мишень из-за наличия гистогематических барьеров, например гематоэнцефалического (ГЭБ). Кроме того, многие ЛВ не способны проникать в клетки, ввиду своих физико-химических свойств или особенностей клеточного метаболизма, в частности, наличия мембранных защитных систем при множественной лекарственной устойчивости опухолевых клеток. Также неблагоприятными факторами являются низкая биодоступность ЛВ вследствие их недостаточной растворимости или быстрой инактивации. Актуальность этой проблемы послужила стимулом для разработки подходов к созданию разнообразных систем направленной доставки ЛВ. Особый интерес среди этих систем представляют полимерные наночастицы размером от 10 до 1000 нм, сочетающие такие важные для носителей свойства, как стабильность и высокая емкость в отношении широкого спектра ЛВ. Понимание механизмов высвобождения ЛВ из полимерных наночастиц путем изменения свойств полимеров, а также управление кинетикой высвобождения ЛВ путем регулирования свойств полимерной матрицы носителя остается весьма актуальной, но сложной задачей.

В этой связи, диссертационное исследование Пучкова Александра Анатольевича носит **актуальный** характер. Цель работы состояла в синтезе звездообразных биоразлагаемых полилактидов с различной функциональностью концевых групп, в том числе модифицированных полиэтиленгликолем, изучении влияния строения и состава синтезированных полимеров на их физико-химические свойства, кинетику деградации и параметры получаемых на их основе наночастиц.

Научная новизна, практическая и теоретическая значимость работы не вызывают сомнений, поскольку соискателем получен ряд **новых результатов**, имеющих как **фундаментальное**, так и **прикладное** значение.

Научная новизна диссертационной работы Пучкова А.А. заключается в том, что было проведено систематическое исследование кинетики полимеризации L- и D,L-лактида в расплаве в присутствии

мультифункциональных со-инициаторов триметилпропана, пентаэритрита, дипентаэритрита. **Впервые** методом гель-проникающей хроматографии для звездообразных полилактидов **были определены** поправочные коэффициенты для пересчета молекулярной массы, рассчитанной по полистирольным стандартам, в абсолютные значения. **Впервые определены** профили гидролитической деградации при температуре 37 °С 3-х и 6-ти лучевых поли-L-лактидов (PLLA) с различной степенью кристалличности и поли-D,L-лактидов (PDLLA) с концевыми гидроксильными и карбоксильными группами. Анализ самоорганизации звездообразных блок-сополимеров 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. **Впервые** была получена серия наночастиц на основе звездообразных блок-сополимеров поли-L-лактид-блок-полиэтиленгликоль (PLLA-MPEG), содержащих противораковые комплексы Pt(IV) и Pt(II) (оксалиплатин), с высоким показателем эффективности загрузки. **Продemonстрирована возможность** одновременной солюбилизации наночастицами комбинации оксалиплатина и 5-фторурацила. **Разработана новая наносомальная форма оксалиплатина**, обладающая более низким уровнем общей токсичности и повышенной терапевтической эффективностью в лечении карциномы толстой кишки.

Теоретическая и практическая значимость диссертационной работы Пучкова А.А. заключается в том, что **были установлены** кинетические закономерности полимеризации лактида в присутствии мультифункциональных спиртов, **определены** эффективные константы скорости этих реакций. **Продemonстрирована** 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 создавать** материалы медицинского назначения с контролируемым сроком биоразложения.

Показано, что на основе звездообразных блок-сополимеров PLLA-MPEG могут быть получены биосовместимые наночастицы, способные соллюбилизировать 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 соединений в организме.

Структура диссертационной работы и ее содержание. Диссертационная работа Пучкова А.А. написана по традиционному плану и состоит из введения, литературного обзора, экспериментальной части, результатов и их обсуждения, выводов и списка литературы. Работа изложена на 199 страницах печатного текста, содержит 84 рисунка, 14 таблиц. Список литературы содержит 197 ссылок.

Во **введении** излагается **актуальность** и **научная новизна** диссертационной работы, формулируются **цели** и **основные задачи**, обосновывается ее **теоретическая** и **практическая значимость**. Кратко изложены методы исследования, перечислены положения, выносимые на защиту, и личный вклад автора. Приводится информация об апробации результатов, объеме и структуре работы.

В **первой главе** (литературный обзор) отражены современные подходы к синтезу и исследованию звездообразных сложных полиэфиров, в частности гомо- и сополимеров PLA. Обоснована актуальность и перспективность их использования для решения задач тканевой инженерии и наномедицины. Анализ показал, что для дальнейшего развития данных направлений необходимо изучить кинетику полимеризации лактида в присутствии мультифункциональных со-инициаторов с целью получения звездообразных PLA с контролируемым строением и составом, а также определить основные закономерности их гидролитической деградации. Кроме того, изучение влияния параметров амфифильных звездообразных блок-сополимеров PLA-MPEG на размер и морфологию наночастиц остается **актуальным** на сегодняшний день с точки зрения разработки биосовместимых наносомальных систем доставки противораковых препаратов.

Стоит отметить, что литературный обзор достаточно подробный и хорошо сбалансированный, написан на высоком научном уровне и включает в себя 197 ссылок на работы как отечественных, так и зарубежных исследователей, причем почти четверть ссылок относится к работам, опубликованным после 2019 года, что свидетельствует об актуальности тематики диссертационного исследования. Автору удалось достаточно полно отразить состояние научной области и четко обозначить круг актуальных вопросов.

В экспериментальной части (**вторая глава**) описаны все химические вещества и растворители, методики синтеза звездообразных PLA с различными концевыми группами (-ОН и -COOH), в том числе их амфифильные блок-сополимеры PLA-MPEG, методики получения водных суспензий наночастиц и наносомальных форм противораковых препаратов на их основе. Описаны методы исследования, используемые в ходе выполнения диссертационной работы, и соответствующие условия измерений, а также методики экспериментов *in vitro* и *in vivo*.

В **третьей главе** («Результаты и их обсуждение») представлены собственные результаты Пучкова А.А. К ключевым результатам, полученным в ходе исследования, относятся следующие положения, в которых было установлено, что:

1. Кинетика полимеризации лактида в присутствии мультифункциональных со-инициаторов триметилпропана, пентаэритрита, дипентаэритрита и катализатора 2-этилгексаноата олова подчиняется уравнению реакции первого порядка по мономеру, при этом скорость реакции ключевым образом может зависеть от структуры используемого многоатомного спирта.

2. Гидролитическая деградация 3-х и 6-ти лучевых поли-L и поли-D,L-лактидов протекает в соответствии с комбинированным механизмом, в котором преобладает объемный характер разложения, а изменение степени кристалличности, молекулярной массы и природы концевых групп позволяет регулировать срок деградации материалов от полутора месяцев до двух лет.
3. Звездообразные блок-сополимеры поли-L-лактид-блок-полиэтиленгликоль с коротким гидрофобным блоком способны в водной среде образовывать устойчивые наночастицы и солубилизировать препараты из группы координационных соединений платины без значимого изменения размеров наночастиц. Солубилизация сопровождается сохранением уровня цитотоксичности и увеличением коллоидной растворимости ЛВ в физиологической среде.
4. Внедрение оксалиплатина в полимерные наночастицы оказывает влияние на биораспределения ЛВ в организме мышей, что позволяет снизить общий уровень токсичности цитостатика и усилить его ингибирующее действие по отношению к пролиферации злокачественных клеток.

Выводы работы достаточно обширны и содержат информацию об основных достижениях диссертационного исследования.

Достоверность результатов диссертации не вызывает сомнений и подтверждается использованием современных экспериментальных методов исследования, физико-химическими методами анализа, апробацией результатов на конференциях и публикациях в высокорейтинговых научных журналах. Основные результаты диссертации изложены в шести статьях, опубликованных в рецензируемых научных журналах, входящих в Перечень ВАК и индексируемых в базах данных РИНЦ, «Scopus» и «Web of Science». Автореферат и опубликованные научные труды **полностью** отражают содержание диссертации.

Полученные в диссертационной работе результаты могут быть полезны для специалистов, работающих в области химии высокомолекулярных соединений: Химический факультет ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова Национального исследовательского центра «Курчатовский институт» - Институт высокомолекулярных соединений (Филиал НИЦ "Курчатовский институт" - ПИЯФ - ИВС), ФГБУН Институт синтетических полимерных материалов им. Н.С. Ениколопова РАН (ИСПМ РАН), ФГБУН Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН (ИНЭОС РАН), ФГБОУ ВО «Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева», ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» и др.

По содержанию и оформлению диссертации имеются некоторые замечания, связанные с оптимизацией представления экспериментальных данных по синтезу звездоподобных полимеров, а именно:

1. Для подтверждения модификации PEG янтарным ангидридом автор приводит данные ЯМР, однако отсутствуют результаты ГПХ, исключающие деструкцию полимерной цепи при 135 °С.
2. Для корректного сопоставления данных в разделе 3.1.1 на графиках молекулярно-массового распределения полилактидов по оси абсцисс следовало бы указать значения молекулярной массы в дальтонах, как это представлено в остальной части работы.
3. На кинетических кривых и линейных анаморфозах не приведены погрешности экспериментальных точек.

Кроме того, при прочтении диссертации возникли следующие вопросы и рекомендации:

1. Насколько корректным является исследование молекулярно-массового распределения полилактидов имеющих звездообразную архитектуру с помощью ГПХ с применением полистирольных стандартов?
2. В литературном обзоре целесообразнее было бы большее внимание уделить вопросу взаимодействия полимерных наночастиц с компонентами крови, а также возможным механизмам проникновения и деградации наночастиц в клетках.

Сделанные замечания не снижают ценности и значимости диссертационного исследования и носят, скорее, рекомендательный характер. Они не влияют на высокую оценку диссертационной работы. Результаты, полученные в диссертации, достоверны и подтверждены современными физико-химическими исследованиями. Они имеют фундаментальное значение для химии высокомолекулярных соединений.

Диссертационная работа Пучкова Александра Анатольевича представляет собой **законченное** научно-квалификационное исследование, выполненное на **высоком** научном уровне с использованием современных теоретических научных представлений и физико-химических методов исследования. По тематике исследования и по своему содержанию диссертационная работа Пучкова А.А. **соответствует** пунктам 2, 3, 4 и 9 паспорта научной специальности 1.4.7. Высокомолекулярные соединения.

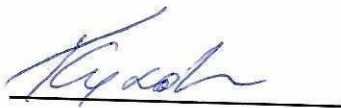
Заключение.

Таким образом, диссертационная работа **Пучкова Александра Анатольевича** «Звездообразные биоразлагаемые полимеры на основе лактида для адресной доставки лекарств» по своей актуальности, научно-практической значимости и содержанию, **полностью отвечает** требованиям пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 «О порядке присуждения ученых степеней» (в актуальной редакции), а её автор – **Пучков Александр Анатольевич**, **заслуживает** присуждения учёной степени кандидата химических наук по научной специальности 1.4.7. Высокомолекулярные соединения.

Диссертационная работа Пучкова Александра Анатольевича
обсуждена, отзыв заслушан и одобрен на расширенном научном семинаре
Центра нейробиологии и нейрореабилитации имени Владимира Зельмана 14
мая 2025 г. протокол № 1 от 14 мая 2025 г.).

Отзыв подготовил:

Сухоруков Глеб Борисович



21.05.2025

Кандидат физико-математических наук
научная специальность 03.01.02 – Биофизика

Контактные данные: G.Sukhorukov@skoltech.ru, 8 495 280 14 81

Место работы: Автономная некоммерческая образовательная организация высшего образования «Сколковский институт науки и технологий», Центр нейробиологии и нейрореабилитации имени Владимира Зельмана, Лаборатория биоматериалов

Должность: Профессор

Сайт и электронная

почта организации: <https://new.skoltech.ru>, inbox@skoltech.ru

Почтовый адрес: Территория Инновационного Центра «Сколково», Большой бульвар д. 30, стр. 1, Москва 121205, Россия

Година Сухорукова Г.Б. подтверждено 21.05.2025

МЕНЕДЖЕР
ПО ПЕРСОНАЛУ
ПОЧЕПЦОВА Г.Б.



Г.Б. Почепцова