

ОТЗЫВ

официального оппонента кандидата химических наук начальника лаборатории ФГУП «ФЦДТ «Союз» Сидорова Олега Ивановича на диссертационную работу Круппа Инны Сергеевны «Полисахаридные полимеры-носители для физиологически активных нафтальдегидов», представленную на соискание учёной степени кандидата химических наук по специальности 05.17.06 – Технология и переработка полимеров и композитов.

Актуальность темы диссертационной работы И.С. Круппа обусловлена важностью исследований в области полимерных лекарственных препаратов, интерес к которым не ослабевает, а напротив все более и более возрастает в последние годы. Это связано с широкими и во многом уникальными возможностями по модификации основных свойств физиологически активных соединений, которые предоставляет фармакологам современная полимерная химия. Присоединение лекарственных веществ на полимеры позволяет достигнуть существенного улучшения их основных свойств: снизить токсичность, повысить терапевтическую широту, а в ряде случаев обеспечить целевой транспорт физиологически активных веществ (ФАВ) непосредственно в больные органы и даже отдельные клетки организма. Основным подходом, используемым при создании полимерных лекарств прививочного типа, является широко известный принцип Х. Рингсдорфа, разработанный в середине 80-х годов прошлого столетия. Он столь же фундаментален, как и основные законы полимерной химии, разработанные П. Д. Флори, поэтому любое доказанное отступление от принципов Х. Рингсдорфа можно рассматривать как важный вклад в теорию и практику химии полимерных лекарственных средств, а исследованием их применимости является как теоретически так и практически значимым для использования конкретных носителей физиологически активных соединений.

В последние годы в России широкое распространение получили исследования противовирусных и противоопухолевых препаратов на основе токсина хлопчатника нафтальдегидного типа – госсипола. В качестве одного

из способов снижения его токсичности широкое использование получило ковалентное связывание нафталальдегида с полимерами-носителями. Однако химическое строение, полученных физиологически активных полимеров (ФАП) прививочного типа, и применимость диальдегидполисахаридов в качестве носителей нафталальдегидов до сих пор не исследована. Исследованием в этих актуальных областях и посвящена диссертация Круппа И.С.

Автор ставит перед собой следующие весьма не простые задачи:

- изучение возможности использования диальдегидполисахаридных носителей для иммобилизации ФАВ альдегидной природы при синтезе ФАП прививочного типа;
- нахождение оптимальных условий синтеза диальдегидполисахаридов, позволяющих оптимизировать молекулярную массу и содержание альдегидных групп в полимере носителе;
- оптимизация условий синтеза и идентификация новых полимерных производных природного нафталальдегида госсипола ковалентно связанного с диальдегидполисахаридами: диальдегидкарбоксиметилцеллюлозой (ДАКМЦ) и диальдегиддекстраном (ДАД);
- выявление основных сайтов ковалентного связывания госсипола с основной цепью ДАКМЦ и ДАД, с учетом их разноразветвленности и с использованием низкомолекулярных моделей;
- идентификация основных продуктов гидролиза госсипол-содержащих ФАП прививочного типа в условиях моделирующих физиологические;
- определение типа ФАП, образующихся при ковалентном связывании нафталальдегидов с диальдегидполисахаридами, и их применимости в рамках модели ФАП прививочного типа Х. Рингсдорфа ;
- оценка токсичности синтезированных госсипол-содержащих ФАП прививочного типа в опытах *in vitro*.

Поставленные задачи автор решает с использованием современных физико-химических методов исследования, а так же с привлечением всех

необходимых методов синтеза и химического анализа полимеров. Следует отметить, что в процессе исследований автору пришлось решить ряд сложных частных задач, к которым следует отнести в первую очередь синтез модельных соединений – гликозидов госсипола. Это позволило с высокой степенью достоверности определить химическое строение синтезированных полимеров, сайты присоединения госсипола к основной цепи полимера-носителя, а так же состав продуктов кислотного гидролиза полимерного лекарства, в условиях моделирующих физиологические.

В работе автор часто использует сочетание методов ЯМР спектроскопии с MASS MALDI спектрометрией, что позволило надежно интерпретировать результаты исследования и сделать обоснованные выводы, касающиеся всех объектов исследования: модельных гликозидов госсипола, продуктов гидролиза и самих исходных физиологически активных полимеров, содержащих ковалентно связанный госсипол, полученных с использованием диальдегиддекстрана и диальдегидкарбоксиметилцеллюлозы в качестве полимеров-носителей.

Следует заметить, что для решения сложных аналитических задач автор разработал ряд новых аналитических методик анализа степени химической модификации диальдегидполисахаридов (содержание окисленных звеньев) и высокочувствительных методов анализа содержания свободного и ковалентно связанного госсипола на полимерах-носителях диальдегидполисахаридного типа. С этими задачами автор справился блестяще.

В результате проведенных исследований автором было идентифицировано 22 новых соединения, полученных гликозилированием, декарбонилированием и химической модификацией госсипола и его производных.

Все это было успешно выполнено автором. При решении вышеуказанных задач, автором использованы новые подходы и получены оригинальные результаты, составляющие научную новизну

диссертационного исследования. Они позволили автору предложить использование диальдегидполисахаридов в качестве носителей физиологически активных веществ нафтальдегидного типа, выделяющих при гидролизе декарбонилированные производные с существенно сниженной токсичностью, а выявленные отклонения от принципов создания физиологически активных полимеров прививочного типа Х. Рингсдорфа позволили обосновать использование полимеров-носителей для создания «про-лекарств» с регулируемым соотношением цитотоксичности противорусной активности против различных штаммов вируса гриппа А.

В целом работа явным образом ориентирована не только на практические аспекты применения диальдегидполисахаридов в качестве носителей госсипола, но и на теоретические аспекты создания полимерных лекарственных препаратов прививочного типа.

Практическая значимость работы заключается в первую очередь в разработке автором способа получения полимерных лекарственных препаратов госсипола с использованием диальдегидкарбоксиметилцеллюлозы и диальдегиддекстранов в качестве полимеров-носителей. По результатам работы получено положительное решение на выдачу патента РФ и подана международная заявка РСТ. Промышленная применимость изобретения подтверждена экспертом патентного ведомства РФ и заключается в эффективности разработанного способа снижения токсичности с сохранением противовирусной активности при ковалентном связывании госсипола с окисленными звеньями диальдегидполисахаридов.

Как было указано ранее, в своей работе автор широко применяет спектральные методы исследования полимеров, включая ИК, УФ, ЯМР ^1H и ^{13}C спектроскопии, а так же MASS MALDI спектрометрию. Следует особо подчеркнуть умелое использование автором гелепроникающей хроматографии с двойным детектированием и возможностью построения трехмерных хроматограмм для определения молекулярно-массовых

характеристик и предварительного изучения продуктов кислотного гидролиза, синтезированных полимеров.

К недостаткам диссертации следует отнести в первую очередь плохую структурированность работы. Главы, относящиеся к синтезу полимеров и мономеров, перемешаны с главами, посвященными исследованиям продуктов гидролиза и методов количественного определения содержания ковалентно связанного госсипола и количества окисленных звеньев диальдегидполисахаридов. Оглавление содержит большое количество подглавок, что нарушает целостность и затрудняет восприятие работы.

Изучение продуктов гликозилирования госсипола в присутствии борат-содержащих ориентантов содержат схемы реакции, которые вызывают сомнения. Они выглядят убедительно для случая реакции проходящей в неводной среде. Существование борных эфиров в водных растворах проблематично и было бы уместно использовать формулы комплексов с указанием водородных связей. Это было бы правильнее, несмотря на то, что графическое изображение занимает значительно больше места.

Автору следовало бы привести более подробные и хорошо обработанные MASS MALDI спектры госсипола в спиртовой среде.

Часть спектром ЯМР ^{13}C в диссертации при низком соотношении сигнал : шум. Для более уверенных выводов следовало бы переснять спектры при больших концентрациях вещества и объяснить читателю природу колебаний базовой линии либо привести базовую линию к нулю математическими выводами. Особенно это связано спектра госсипола ковалентно связанного с диальдегиддекстраном.

Имеется незначительное количество опечаток и мелких цифр в реакционных схемах и на спектрах, что затрудняет восприятие изложенного материала.

Однако, несмотря на указанные недостатки, диссертация в целом производит хорошее впечатление, содержит большой объем

экспериментального материала и логически является завершённым исследованием.

В целом, полученные автором результаты надёжно подтверждены всеми необходимыми современными методами исследования полимеров, выводы обоснованы и не вызывают сомнений, а диссертационная работа Круппа И.С. по масштабу решаемых проблем, актуальности, практической значимости, научной глубине, оригинальности концепций и подходов, использованных автором, соответствует требованиям ВАК РФ, предъявляемым к кандидатским диссертациям, в части синтеза и исследования полимеров и мономеров, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 05.17.06 – Технология и переработка полимеров и композитов.

Официальный оппонент, кандидат химических наук, специальность 05.17.06 – Технология и переработка полимеров и композитов, начальник лаборатории

О.И. Сидоров

Должность, ученую степень и подпись Сидорова Олега Ивановича заверяю
Начальник отдела управления персоналом Полонникова Светлана Васильевна

« 03 » 08.

2017 г.

140090, Московская обл., г. Дзержинский, ул. Академика Жукова, д. 42
тел.: 8(495)551-76-00, e-mail: soyuz@fcfdt.ru

