

## ОТЗЫВ

официального оппонента о диссертационной работе Лусс Анны Леонидовны «Наноразмерные агрегаты амфифильного поли-N-винилпирролидона, как носители лекарственных веществ», представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.06 – Высокомолекулярные соединения.

Создание новых высокоэффективных биологически активных систем макромолекулярной природы является одной из наиболее сложных, актуальных и наукоемких проблем современной химии и технологии высокомолекулярных соединений. Необходимость решения этой проблемы определяется, в первую очередь, потребностями медицины в новых, высокоэффективных лекарственных препаратах, которые обладают не только пролонгированным действием по сравнению с соответствующими низкомолекулярными соединениями, но и существенно отличной от них фармакокинетикой и фармакодинамикой. Только на основе высокомолекулярных производных лекарственных препаратов возможно решение одной из главных задач медицины – направленного транспорта лекарства в требуемый орган или даже клетку живого организма. Требования, предъявляемые к полимерам-носителям, в частности, растворимость в водных растворах, отсутствие токсичности, биосовместимость, высокая эффективность связывания лекарства без существенного ухудшения его биологической активности, полная выводимость из организма и многое другое, в значительной степени ограничивают использование для этих целей многих известных природных и синтетических полимеров.

Решение всех этих проблем возможно только в результате разработки теоретических предпосылок создания и функционирования новых полимеров-носителей, то есть разработки методов синтеза таких полимеров и изучения их свойств, нахождения основных закономерностей



иммобилизации лекарства на таких полимерах, нахождения корреляций между структурой полимера и свойствами препаратов на его основе, разработки методов регулирования прочности связи полимера с лекарством и т.д.

В связи с этим, вся область исследования и основная цель настоящей работы – создание полимерных наноразмерных носителей лекарственных препаратов на основе амфифильных производных поли-N-винилпирролидона с концевыми тиоалкильными группами, способных к проникновению в живые клетки, а также выявление особенностей этого процесса, крайне интересны, важны и актуальны как с научной, так и с прикладной точки зрения.

Диссертация изложена на 121 странице машинописного текста, включая 6 таблиц и 33 рисунка, и состоит из введения, литературного обзора, главы обсуждение результатов, основных выводов, списка цитированной литературы из 112 наименований и приложения.

Во введении отражена актуальность темы исследования, а также сформулированы цель работы, ее научная новизна, теоретическая и практическая значимость, положения, выносимые на защиту, используемые методы и личный вклад автора. Даны сведения о структуре работы, ее апробации и публикациях по теме диссертации.

В обзоре литературы проведен системный анализ данных литературы по методам синтеза амфифильных полимеров и получению частиц на их основе. Основное внимание уделено рассмотрению механизмов проникновения наночастиц в клеточные структуры. Кроме того, обоснована важность исследования взаимодействия наночастиц с клетками как метода, позволяющего оптимизировать поступление иммобилизованного биологически активного вещества в требуемые части клетки. Обзор написан хорошим языком и достаточно полно освещает рассматриваемые вопросы, что позволяет определить место данной работы среди подобных работ и оценить перспективность выбранного автором направления исследования.



В экспериментальной части подробно охарактеризованы используемые вещества, приведены методики получения амфифильных полимеров и наноразмерных частиц, методы исследования морфологии и размеров частиц и используемые в работе методики работ с клеточными культурами. Используемый набор современных методов исследования не позволяет усомниться в достоверности полученных результатов и сделанных выводов.

К основным научным достижениям работы следует отнести синтез и изучение свойств амфифильных полимеров N-винилпирролидона и мицеллоподобных систем на их основе, а также исследование механизма поглощения иммобилизованного в этих системах модельного полифенола куркумина живыми клетками в опытах *in vitro*.

Амфифильные полимеры синтезировали полимеризацией N-винилпирролидона в присутствии передатчика цепи, в качестве которого использовали три различных алкилмеркаптана. Были получены полимеры с молекулярной массой от 40000 до 1000 Да. Детальное изучение структуры синтезированных полимеров показало, что все они содержат только один алифатический радикал, ковалентно связанный сульфидной группой с концевой группой основной цепи поливинилпирролидона. Это облегчает самоорганизацию макромолекул в мицеллы в водных средах, что было использовано при дальнейшем получении наноразмерных носителей лекарств.

Синтезированные полимеры при концентрации выше критической, которая зависела от длины алкильного заместителя и молекулярной массы полимера, в водных растворах образовывали агрегаты полимерных молекул в виде мицеллярных структур, в которых тиоалкильные радикалы ориентированы внутрь с образованием гидрофобного ядра, а гидрофильные фрагменты макромолекул поливинилпирролидона ориентированы наружу с образованием гидрофильной оболочки. Выявлены условия получения и



фракционирования этих структур по размерам и для дальнейшего изучения были отобраны наночастицы со средним диаметром 200-50 нм или 50-20 нм. Такой выбор образцов для биологических испытаний позволил выявить влияние размера частиц носителя и способа получения этих частиц на проникновение в клетку.

Самые интересные и практически важные результаты были получены при изучении проникновения полученных наночастиц в клетку. В детальных и трудоемких, я бы сказал красивых, экспериментах на двух культурах клеток было показано, что механизм и скорость проникновения внутрь клеток и органелл определяется размером частицы. Системы со средним диаметром от 200 до 50 нм поглощаются клетками культур тканей за счет фагоцитоза и внутрь большинства органелл они не проникают. Носители малого диаметра от 20 до 50 нм проникают внутрь большинства органелл, включая ядро живой клетки, минуя механизм фагоцитоза. Можно согласиться с автором, что обнаруженные закономерности открывают достаточно интересные перспективы с точки зрения доставки физиологически активных веществ в различные отделы клетки, включая клеточное ядро.

Оценивая работу в целом, следует сказать, что у оппонента нет никаких серьезных замечаний к работе, которые могли бы отразиться на ее положительной оценке. Есть только одно пожелание. Хотелось бы знать мнение автора, если нет экспериментальных данных, о дальнейшей судьбе введенных в клетку частиц. В работах подобного рода выведение препарата иногда бывает сложнее его введения.

Сделанные в работе выводы отражают существо полученных экспериментальных результатов, они достоверны, внутренне непротиворечивы и корректны. Достоверность полученных результатов подтверждается их взаимной согласованностью, а также использованием комплекса современных методов исследования.



**Научная новизна** работы в следующем:

впервые исследовано влияние химического строения амфифильных полимеров, получаемых полимеризацией N-винилпирролидона в присутствии алкилмеркаптанов, на их молекулярномассовые характеристики и способность к мицеллообразованию;

впервые получены мицеллоподобные системы на основе амфифильных полимеров N-винилпирролидона, содержащие в качестве модельного соединения куркумин;

в опытах *in vitro* показано, что механизм и скорость проникновения внутрь клеток и органелл определяется размером наночастицы.

**Практическая значимость** определяется возможностью применения полученных результатов для доставки физиологически активных веществ в различные отделы клетки, включая клеточное ядро, что открывает новые перспективы в терапии ряда заболеваний.

Работа А.Л. Лусс прошла значительную апробацию на международных и всероссийских конференциях. По материалам диссертации опубликовано одиннадцать печатных работ, три из которых, в изданиях входящих в перечень ВАК и индексируемых Web of Science и Scopus.

Автореферат диссертации полностью отражает основное содержание диссертации, ее научную новизну и практическую значимость, а также основополагающий вклад А.Л. Лусс во всю совокупность полученных результатов, представленных в диссертации, ее написание и публикацию статей и тезисов докладов конференций.

По объектам, методам исследования и сформулированным выводам диссертационная работа А.Л.Лусс соответствует паспорту специальности 02.00.06 – Высокомолекулярные соединения в областях исследований 1 и 2.

По совокупности актуальности, научной новизны и практической значимости работа «Наноразмерные агрегаты амфифильного поли-N-винилпирролидона, как носители лекарственных веществ», представляет собой завершенное исследование и характеризуется актуальностью, существенной новизной, практической значимостью и соответствует всем



требованиям п.п. 9-14 Положения о присуждении ученых степеней (Постановление Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Лусс Анна Леонидовна заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.06 – Высокомолекулярные соединения.

Официальный оппонент,  
главный научный сотрудник лаборатории химии полиэлектролитов и медико-биологических полимеров, доктор химических наук,  
профессор, Лауреат Государственной премии РФ

Валуев Лев Иванович

Почтовый адрес: 119991, г. Москва, Ленинский проспект, д. 29

Тел.: +7 495 2310416

E-mail: valuev@ips.ac.ru

ФГБУН «Ордена Трудового Красного знамени Институт  
Нефтехимического синтеза им. А.В.Топчиева  
Российской академии наук» (ИНХС РАН)

Подпись Валуева Льва Ивановича, заверяю:

Ученый секретарь ИНХС РАН  
к.х.н.



Костина Ю.В.

22 ноября 2018 г.