

Отзыв

Официального оппонента Вишневецкого Дмитрия Викторовича на диссертационную работу Мичурова Дмитрия Алексеевича «Получение и свойства новых представителей криогелей поливинилового спирта, перспективы их применения в качестве носителей лекарственных веществ», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.7. Высокомолекулярные соединения

Диссертационная работа Мичурова Дмитрия Алексеевича посвящена разработке новых представителей криогелей поливинилового спирта путем модификации состава исходного раствора полимера и изучению их физико-химических свойств.

Процессы криоструктурирования полимерных систем, суть которых заключается в последовательных циклах замораживания-оттаивания раствора полимера, в результате чего получают от жестких до эластичных, высокопористых, каркасных структур с размером пор в десятки и сотни микрометров, являются предметом постоянных исследований в последние несколько десятилетий. Особое место среди таких структур занимают криогели поливинилового спирта (ПВС), которые сочетают в себе разнообразный спектр превосходных свойств, таких как механические, диффузионные и теплофизические. Все это, наряду с отсутствием нежелательных примесей, доступностью самого полимера, его нетоксичностью и биосовместимостью, а также обширными возможностями варьирования различных характеристик криогелей, привело к их широкому применению в различных прикладных областях, в частности в качестве материалов биомедицинского назначения. По результатам подобных исследований опубликовано большое количество статей, где показано, что ряд факторов, таких как, характеристики ПВС, концентрация полимера, природа растворителя, условия криотропного гелеобразования, а также различные добавки, определяют конечные физико-химические свойства криогеля и способность создания разнообразных композиционных материалов на его основе. Несмотря на это, новые представители криогелей ПВС, сформированные в органических средах, а также композитные криогели ПВС с *in situ* формируемыми дисперсными наполнителями, для контролируемого высвобождения лекарственных веществ (ЛВ), являются объектами недостаточно изученными. Поэтому, установление взаимосвязи между условиями получения таких криогелей, их физико-химическими характеристиками и кинетикой высвобождения ЛВ - **актуальное направление исследований** современной химии высокомолекулярных соединений.

Научная и практическая значимость диссертационной работы не вызывают сомнений. Это обусловлено тем, что в работе впервые обнаружено, что замена в

криогелях ПВС, сформированных в среде ДМСО или смеси ДМСО/ДМФА, органического растворителя на воду приводит к уменьшению их объема и массы, а также к повышению модуля упругости. Показано, что в среде ДМСО мочевины проявляет космотропные свойства и это приводит к возрастанию модуля упругости и температуры плавления образующихся криогелей. Также впервые получены композитные криогели на основе ПВС с добавками поли-3-оксималяной кислоты. Исследованы кинетические особенности высвобождения ЛВ, как гидрофильной (ибупрофен), так и гидрофобной (симваститин) природы из матрицы полученных криогелей. В ходе изучения физико-химических характеристик искомых криогелей, было показано, что варьирование химической природы вводимых в раствор ПВС в ДМСО соединений – мочевины и ДМФА, а также их последующее удаление путем замены на воду, формирование частиц ПОМК в матрице полимера, позволяют регулировать механические, диффузионные и теплофизические характеристики криогелей. Эти данные можно отнести к фундаментально значимому результату диссертационного исследования. Наконец, стоит подчеркнуть, что структура всех исследованных криогелей делает их перспективными кандидатами для таргетной доставки различных ЛВ, как растворимых, так и малорастворимых в воде.

Диссертационная работа изложена на 136 страницах и состоит из введения, обзора литературы, экспериментальной части, обсуждения результатов, заключения, списка литературы, который включает 154 наименования, и списка научных публикаций автора по теме диссертации.

Во *введении* автор всецело обозначает актуальность, новизну и научно-практическую значимость исследования. Также приводится обоснование выбора среды, в которой формируются криогели, низкомолекулярных и полимерных добавок.

Обзор литературы, представленный автором, состоит из шести разделов и начинается с описания основных понятий о криогелях ПВС. В первых четырех разделах приведена общая информация о закономерностях формирования криогелей ПВС, их структуре, диффузионных и физико-механических характеристиках. В пятом разделе подробно раскрывается взаимосвязь между различными факторами, обуславливающими процесс гелеобразования, структурой и свойствами криогелей ПВС. Особое внимание уделено влиянию характеристик самого полимера, условий криогенной обработки, природы и состава исходного растворителя, низкомолекулярных добавок на морфологию и физико-механические характеристики криогелей. Шестой раздел посвящен композитным криогелям ПВС. Основное внимание автор сосредоточил на анализе работ, посвященных синтезу и свойствам криогелей ПВС с дисперсными

наполнителями в виде полимерных сферических частиц и коротких волокон разной химической природы, т.к. именно такие системы показали потенциал их использования в биомедицинских приложениях, в том числе для контролируемого высвобождения ЛВ. Обзор литературы имеет логическую последовательность изложения и в нем представлены необходимые и достаточные данные для проведения данного научного исследования.

В *экспериментальной части* представлены материалы и препараты, способы их выделения и очистки, используемое оборудование, методики получения исходных криогелей из раствора полимера в среде воды, ДМСО, ДМСО/мочевина, ДМСО/ДМФА, криогелей с включенными микросферами ПОМК, всеми полученными криогелями, нагруженными ЛВ – ибупрофеном и симвастином. Полученные материалы в полной мере охарактеризованы современными физико-химическими методами анализа: дифференциально-сканирующая калориметрия, автоматический анализ текстуры (определение модуля Юнга), оптическая микроскопия, сканирующая электронная микроскопия, УФ-спектроскопия. Методики синтеза и измерения основных характеристик полученных материалов описаны подробно и не вызывают сомнений в их воспроизводимости.

Основное содержание диссертационной работы приведено в главе «*Обсуждение результатов*». Глава разбита на четыре больших раздела. Первый раздел посвящен влиянию мочевины на свойства криогелей ПВС, сформированных из раствора в ДМСО. В разделе представлены результаты о взаимосвязи между концентрацией вводимой добавки и физико-механическими характеристиками полученных объектов. Показано, что увеличение концентрации мочевины приводит к росту температуры плавления криогелей, модуля Юнга и заметному увеличению разнообразия форм и размеров пор. При этом, следует подчеркнуть, что для ранее изученной системы ПВС/вода/мочевина эти показатели падали при аналогичных манипуляциях с исходным раствором полимера. Приводится обсуждение механизма влияния мочевины, как комотропного агента для данной системы полимер-растворитель, на процесс гелеобразования. Далее, описывается синтез, так называемых автором, «вторичных» криогелей ПВС, когда органическая фаза замещается на водную. Стоит отметить, что полученные объекты являются первым примером таких криогелей. Показано, что модуль упругости таких криогелей возрастает почти на порядок по сравнению с первоначальными криогелями, а пористость увеличивается на один-два порядка. Важным завершением данного этапа работы является изучение процесса насыщения-высвобождения лекарственного вещества из матрицы синтезированных криогелей. Изучена взаимосвязь между основными

характеристиками «вторичных» криогелей и кинетикой высвобождения ЛВ – ибупрофена. Показано и теоретически обосновано, что «вторичные криогели», сформированные из раствора ПВС/ДМСО/мочевина, обладают более пролонгированным высвобождением ибупрофена, чем криогели, полученные из раствора ПВС/ДМСО, что объясняется различием в микроструктуре гелевых матриц. Следующие два раздела представляют собой ключевую часть диссертационной работы, где описаны методы получения новых композиционных криогелей ПВС/ПОМК, где микросферы ПОМК формируются *in situ* в матрице криогеля ПВС (раздел два) и заранее (раздел три), и сравниваются их физико-химические свойства с ненаполненными криогелями. Во втором разделе проводятся аналогичные манипуляции, как и в первом, и получают «вторичные» криогели. Подобраны оптимальные условия получения искомым криогелей путем изменения концентрации исходных прекурсоров и молекулярной массы ПОМК. Установлено, что увеличение концентрации ПОМК ведет к росту жесткости криогелей, при этом молекулярная масса полимера не влияет на данное свойство. Полученные результаты наглядно верифицированы методом сканирующей электронной микроскопии. Важным завершением данного раздела является изучение кинетики высвобождения ибупрофена из матрицы полученных криогелей. Показано, что высвобождение ЛВ из криогелей ПВС/ПОМК протекает медленнее, чем из ненаполненных, что теоретически объясняется наличием взаимодействия ЛВ с частицами наполнителя. Результаты третьего раздела отличаются от второго характером приготовления композиционных криогелей, где заранее формируется суспензия частиц наполнителя в растворе ПВС/вода. Это в свою очередь открывает возможность направленного изменения морфологии полученных микросфер – присутствие и или отсутствие пористой структуры, а кроме того, загрузки ЛВ гидрофобной природы. Наблюдаются аналогичные закономерности в зависимости модуля Юнга от концентрации ПОМК, при этом непористые микросферы оказывают несколько большее влияние на жесткость криогеля, чем имеющие макропоры. Следует также подчеркнуть важный вывод данных разделов – гидрофобная природа наполнителя ПОМК не ухудшает механических характеристик полученных композитных материалов. Скорость высвобождения ибупрофена и симваститина из матрицы криогелей с непористым наполнителем ниже, чем с пористым, что объясняется большей площадью поверхности первых. Установлен механизм высвобождения ЛВ, который носит фиковский характер. Четвертый и заключительный раздел «Обсуждение результатов» посвящен получению криогелей ПВС в среде органических растворителей ДМСО/ДМФА с аналогичной трансформацией во «вторичные» криогели. Следует отметить, что синтез таких

криогелей и их свойства исследованы в диссертационной работе впервые. Установлено, что такие криогели обладают более высокой упругостью, по сравнению с таковыми, полученными из раствора ПВС/ДМСО, что проявляется в формировании более плотной фазы геля и большем количестве контактов между цепями полимера. Наконец, описывается скорость высвобождения ибупрофена из матрицы новых криогелей, которая оказывается ниже, чем для аналогичных, сформированных в растворе ПВС/ДМСО. Подводя итог ко всем разделам данной главы, можно сделать вывод, что полученные в работе результаты имеют огромный потенциал для практического применения.

Раздел «*Заключение*» логично завершает диссертационную работу. Вначале кратко сформулированы основные результаты работы, а далее они более подробно раскрыты, и полностью согласуются с разделом «*Обсуждение результатов*». Также из данного раздела становятся понятны перспективы использования полученных материалов.

Диссертационная работа Мичурова Д.А. написана хорошим научным языком, имеет последовательное и логическое изложение. Полученные в работе результаты имеют высокий научный уровень и не вызывают сомнений.

По материалам диссертации опубликовано 8 статей, в том числе в высокорейтинговых изданиях первого квартиля, а также получен патент на изобретение РФ, из чего можно сделать вывод, что полученные результаты имеют высокую оценку, в том числе и международного сообщества, что подтверждает их неоспоримую научную значимость. Результаты работы также апробированы на 10 конференциях различного уровня.

По работе имеется ряд вопросов и замечаний:

1) Проводился ли контроль степени удаления добавок и органического растворителя при получении «вторичных» криогелей ПВС?

2) Имеются ли экспериментальные подтверждения формирования комплексов молекул ДМСО с молекулами мочевины, высказанные в настоящей работе? Какова их стехиометрия?

3) В разделе, где приводятся данные по высвобождению ибупрофена из «вторичных» криогелей ПВС, не мог бы автор, на пальцах, пояснить механизм образования сильно поляризованных водородных связей между гидроксильными группами полимера и карбоксилатными группами лекарства?

Все вышеуказанные вопросы и замечания имеют частный характер и не влияют на общую положительную оценку рассматриваемой диссертационной работы. Работа

является законченным научным исследованием, обладает значительной научной новизной, а ее результаты обладают большим потенциалом, как прикладного характера, так и дальнейших фундаментальных исследований.

Таким образом, диссертационная работа Мичурова Дмитрия Алексеевича «Получение и свойства новых представителей криогелей поливинилового спирта, перспективы их применения в качестве носителей лекарственных веществ» соответствует требованиям, предъявляемым к диссертационным работам на соискание ученой степени кандидата химических наук, обозначенным в н.п. 914 положения ВАК «О порядке присуждения ученых степеней», утвержденном Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842 в действующей редакции, а ее автор, Мичуров Дмитрий Алексеевич, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.7. Высокомолекулярные соединения.

Официальный оппонент: доцент кафедры физической химии химико-технологического факультета Тверского государственного университета.

кандидат химических наук (специальность 02.00.06 – Высокомолекулярные соединения)

Телефон: +79201591879

E-mail: rickashet@yandex.ru

Вишневецкий Дмитрий Викторович

«26» 04 2024

Наименование организации: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Тверской государственный университет»

Почтовый адрес: 170100, г. Тверь, ул. Желябова, д. 33

Телефон организации: +7(4822) 34-24-52

Адрес электронной почты организации: rector@tversu.ru

Подпись кандидата химических наук, доцента кафедры физической химии химико-технологического факультета Вишневецкого Дмитрия Викторовича удостоверяю.

Проректор по научной и инновационной деятельности ФГБОУ ВО «Тверской государственный университет», доктор биологических наук, профессор

Зиновьев Андрей Валерьевич



«26» 04 2024