

000314

МИНОБРНАУКИ РОССИИ
Федеральное государственное
бюджетное учреждение науки
Институт биохимической физики
им. Н.М. Эмануэля
Российской академии наук
(ИБХФ РАН)
Косыгина ул., д. 4, Москва, 119334,
Тел.: (499) 137-64-20, факс: (499) 137-41-01
E-mail:ibcp@sky.chph.ras.ru

ОКПО 40241274, ОГРН 1037739274308

ИНН/КПП 7736043895/773601001

30.05.2024 № 1243-6215/293

на № _____ от _____

УТВЕРЖДАЮ

Директор Федерального государственного
бюджетного учреждения науки
Института биохимической физики
им. Н.М. Эмануэля
Российской академии наук

д.х.н., проф. И.Н. Курочкин



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института биохимической физики им. Н.М. Эмануэля Российской академии наук 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.

Актуальность темы и цели диссертационной работы

Диссертационная работа Мичурова Д.А. посвящена получению и исследованию свойств ряда мало изученных либо ранее неизвестных вариантов криогелей поливинилового спирта (ПВС), а также оценке возможностей использования этих полимерных материалов в качестве потенциальных носителей лекарственных веществ. Последнее обстоятельство обусловлено такими замечательными свойствами криогелей ПВС, как их нетоксичность, биосовместимость и высокая операционная стабильность. При этом технология получения данных гелевых материалов достаточно проста, а определенные марки этого полимера допущены к биомедицинскому применению.

В настоящее время гелевые системы доставки и контролируемого высвобождения лекарственных веществ относят к одним из самых эффективных вариантов препаратов, позволяющим избежать нежелательных изменений концентрации лекарственного агента в организме пациента, снизить риски передозировки, обеспечивать пролонгированное высвобождение лекарственных веществ и, что наиболее важно, адресно доставлять лекарства к определенным тканям и органам. В этой связи, работы, направленные на совершенствование уже из-

вестных систем доставки и создание новых их вариантов, что, наряду с другими вопросами, входило в круг задач диссертационного исследования Мичурова Д.И., несомненно актуальны.

Цель диссертационной работы Мичурова Д.А. заключалась в исследовании влияния типа и состава органических растворителей, а также дисперсных наполнителей на структуру и свойства криогелей ПВС, полученных как в органических средах (первичные криогели), так и после замены в них органического растворителя на воду (вторичные криогели). Для вторичных криогелей ПВС ставилась задача определения возможности их применения в качестве систем доставки лекарственных веществ.

Научная новизна полученных при этом экспериментальных результатов также не вызывает сомнений. В частности, очень интересны полученные диссертантом данные о воздействии добавок мочевины на макропористую морфологию криогелей ПВС, формируемых в среде замороженного диметилсульфоксида. В этом контексте также необходимо отметить и информацию о характере изменения физико-химических свойств криогелей ПВС при замене в них ДМСО на воду, данные, связанные с включением дисперсий частиц поли-3-оксимасляной кислоты в матрицу криогелей, влиянию пористости таких частиц на модуль упругости и температуру плавления образующихся композитов, а также на кинетику высвобождения из них модельных лекарственных агентов. В целом, по своей направленности и методологии работа полностью соответствует специальности 1.4.7. Высокомолекулярные соединения.

Диссертация построена по традиционной схеме, изложена на 136 страницах машинописного текста и включает введение, обзор литературы, экспериментальную часть, обсуждение результатов, заключение, список сокращений и условных обозначений, а также список цитируемых литературных источников (154 наименования). Работа содержит 58 рисунков и 11 таблиц.

Во введении к диссертации обоснована актуальность работы, сформулированы ее цель и задачи, а также теоретическая и практическая значимость. В дополнении к этому описана структура работы.

Первая глава диссертации – обзор литературы состоит из 6 разделов, где автор рассматривает основные понятия о физически-сшитых криогелях поливинилового спирта, известную из литературы информацию о механизмах процессов криотропного гелеобразования растворов поливинилового спирта, данные о физико-механических характеристиках, структуре и диффузионных характеристиках таких криогелей, о зависимости их структуры и свойств от различных факторов. Заключительный раздел литературного обзора посвящен композитным криогелям поливинилового спирта. Учитывая направленность самого диссертационного исследования Мичурова Д.А., такой круг обсуждаемых вопросов следует признать вполне обоснован-

ным. В целом литературный обзор написан понятным языком, хотя и не лишен некоторых стилистических неточностей. Графика иллюстраций хорошая.

Во второй главе диссертации (Экспериментальная часть) Мичуровым Д.А. подробно описаны используемые в работе материалы, лекарственные препараты и оборудование, а также методики получения и исследования различных характеристик, получаемых в работе ненаполненных и композитных криогелей ПВС, способов введения в их матрицу модельных лекарственных веществ и изучения кинетики высвобождения (релиза) последних из соответствующих гелевых носителей. Материал этой главы изложен четко и наглядно демонстрирует грамотное использование диссертантом современных методов физико-химического анализа изучаемых объектов, включая определение физико-механических свойств соответствующих криогелей, их теплофизических (по данным ДСК) показателей, исследование микроструктуры гелевых объектов методами оптической и сканирующей электронной микроскопии, спектрофотометрические методики для определения концентрации лекарственных веществ, а также традиционные экспериментальные приемы, обычно применяемые для получения и изучения полимерных гелевых систем.

В третьей основной главе работы диссертантом обсуждаются полученные экспериментальные результаты. Изложение материала осуществлено в том же порядке, что и при постановке задач исследования. Сначала автором рассматриваются криогели ПВС, сформированные из растворов полимера в диметилсульфоксиде с добавками мочевины. Далее следует обсуждение особенностей образования и свойств композитных криогелей ПВС, содержащих включения поли-3-оксимасляной кислоты и сформированных из совместных растворов обоих полимеров также в среде ДМСО. Затем излагаются результаты исследований композитных криогелей, содержащих дисперсные частицы поли-3-оксимасляной кислоты, введенные в водный раствор ПВС перед криогенным структурированием. Последний из рассматриваемых диссертантом объектов – это криогели поливинилового спирта, полученные в среде смеси диметилсульфоксида с диметилформамидом. В ходе всех этих исследований автором диссертации проводилась оценка возможности включения двух модельных лекарственных веществ – мало растворимого в воде симвастатина и намного лучше растворимого вещества (соль ибупрофена) – в полученные диссертантом криогели с последующим изучением кинетики высвобождения этих агентов из матрицы гелевого носителя.

В заключении к диссертации автором четко сформулированы и правильно оформлены выводы и практические результаты работы.

Теоретическая и практическая значимость диссертационной работы

К несомненным достижениям диссертационной работы Мичурова Д.А. относится об-

наружение того, что при криотропном гелеобразовании растворов ПВС в ДМСО с добавками мочевины формирование криогелей промотируется, а не ингибируется, как в водных средах. При последующем замещении диметилсульфоксида в полученных криогелях на воду происходит усадка гелевого материала с уменьшением его объема и массы с одновременным существенным возрастанием модуля упругости образцов, причем величина таких эффектов зависит от концентрации мочевины в исходном растворе полимера, а также от соотношения объемов гелевых образцов и водного экстрагента. И, наконец, очень интересен феномен формирования крупнопористой морфологии, образующейся гелевой матрицы, когда концентрация мочевины в исходном полимерном растворе близка к пределу ее растворимости в среде диметилсульфоксида.

При изучении композитных криогелей, сформированных из совместных растворов поливинилового спирта и поли-3-оксимасляной кислоты в среде диметилсульфоксида, диссертантом показано, что при повышении концентрации второго полимера в исходном растворе возрастает модуль упругости как комплексных криогелей, так и получающихся из них композитов после стадии замены органического растворителя на воду, когда поли-3-оксимасляная кислота коагулирует с образованием дискретных частиц, включенных в непрерывную фазу криогеля ПВС. В свою очередь, когда суспензия микросфер поли-3-оксимасляной кислоты заранее вводилась в водный раствор гелеобразующего полимера, то это также вызывало повышение значений модуля упругости получаемых после криогенного воздействия композитных криогелей, и при этом заметное влияние оказывало наличие или отсутствие макропор в частицах дискретной фазы.

Также интересны новые, ранее неизвестные криогели ПВС, сформированные в среде смеси диметилсульфоксида и диметилформамида, которые, как впервые показал диссертант, имеют более высокую жесткость по сравнению с эквиконцентрированными криогелями ПВС, получаемыми из растворов этого полимера только в ДМСО.

Диссертация также имеет существенное значение для развития исследований в области полимерных материалов медицинского назначения, поскольку для всех изученных представителей криогелей поливинилового спирта Мичуровым Д.А. выполнена оценка возможности их использования в качестве потенциальных носителей лекарственных веществ и показано, что наличие в композитных криогелях дисперсной фазы частиц поли-3-оксимасляной кислоты способствует пролонгированию высвобождения соответствующих агентов. Такое экспериментальное подтверждение *in vitro* возможности использования полученных в работе криогелей ПВС в качестве носителей как растворимых, так и малорастворимых в воде лекарственных веществ отражает практическую значимость данной диссертационной работы.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Мичурова Д.А. представляет собой подробное и систематическое экспериментальное исследование, выполненное на хорошем экспериментальном и теоретическом уровне с применением современных физико-химических методов. Достоверность полученных результатов сомнений не вызывает, и выводы основаны на результатах тщательно спланированного и выполненного эксперимента.

В целом, диссертация, полученные в ней экспериментальные результаты и сделанные выводы не вызывают принципиальных возражений. Имеются лишь небольшие замечания и предложение для возможного продолжения исследований этих весьма интересных полимерных систем:

1. В тексте диссертации отсутствует обоснование выбора модельных условий окружающей среды в экспериментах *in vitro* изучения кинетики высвобождения лекарственных веществ из образцов криогелей ПВС.

2. В тексте диссертации присутствует ряд опечаток и неточностей в пунктуации.

3. Было бы очень интересно получить систематическую информацию о том, как изменяется макропористая морфология криогелей ПВС, сформированных в среде ДМСО и смесей диметилсульфоксид/диметилформамид, в ходе замещения органического растворителя на воду.

Отмеченные замечания носят частный характер и не влияют на общую высокую положительную оценку рассматриваемой диссертационной работы.

Материалы диссертационной работы Мичурова Д.А. представляют научный и практический интерес для химии и физической химии высокомолекулярных соединений, а также для разработки материалов медико-биологического назначения, и могут быть использованы в следующих организациях: РХТУ им. Д.И. Менделеева, МИРЭА-МИТХТ, Институте биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН, Институте физической химии и электрохимии им. А.Н. Фрумкина РАН, Центре «Биоинженерия» им. К.Г. Скрябина РАН, Институте синтетических полимерных материалов им. Н.С. Ениколопова РАН, Институте высокомолекулярных соединений РАН и в других научно-исследовательских институтах и образовательных учреждениях.

Основные результаты работы полностью отражены в 7 статьях в научных журналах, включенных в перечень ВАК, 1 статье в сборнике материалов, 1 патенте и 10 тезисах докладов на научных всероссийских и международных конференциях.

Автореферат и публикации правильно и полностью отвечают содержанию диссертации.

В целом диссертация Мичурова Д.А. на тему «Получение и свойства новых представителей криогелей поливинилового спирта, перспективы их применения в качестве носителей лекарственных веществ» отвечает современному уровню, по актуальности поставленных задач, новизне полученных результатов, их теоретической и практической значимости полностью удовлетворяет требованиям, предъявляемым согласно «Положения о присуждении ученых степеней» ВАК Минобрнауки России, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842 и приказом Минобрнауки России от 10 ноября 2017 года №1093, к диссертационным работам, а ее автор Мичуров Дмитрий Алексеевич заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.7. Высокомолекулярные соединения.

Автореферат, диссертация и официальный отзыв обсуждены 29 мая 2024 г. на заседании коллоквиума Лаборатории функциональных свойств биополимеров (протокол № 10) Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института биохимической физики им. Н.М. Эмануэля Российской академии наук.

Секретарь коллоквиума

к.х.н. _____



Антипова А.С.

29.05.2024.

Отзыв подготовлен:

Семёновой Марией Германовной

главным научным сотрудником,

зав. лабораторией функциональных свойств биополимеров,

ФГБУН Института биохимической физики

им. Н.М. Эмануэля РАН

119334, г. Москва, ул. Косыгина, д. 4

Телефон: 8-495-939-71-02

E-mail: mariagersem@mail.ru

д. х. н. _____



Семёнова М.Г.

29.05.2024

Подпись д.х.н. Семеновой М.Г. заверяю:

Учёный секретарь ИБХФ РАН

к.б.н. _____




Скалацкая С. И.

29.05.2024

Подпись Антиповой А.С. заверяю
Учёный секретарь
ИБХФ РАН, к.б.н.




29.05.2024