## ОТЗЫВ

члена диссертационного совета на диссертацию Коровкиной Ольги Михайловны на тему: «Стимул-чувствительные амфифильные сополимеры альфа-аминокислот для внутриклеточной доставки миРНК/ДНК», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по научной специальности

1.4.7. Высокомолекулярные соединения

Диссертационная работа Коровкиной Ольги Михайловны направлена на синтез и изучение свойств новых биодеградируемых сополимеров на основе α-аминокислот, а также их сополимеров с полисахаридами для создания систем доставки нуклеиновых кислот (миРНК/ДНК) с улучшенной биодоступностью и эффективностью действия. Проведенное исследование, безусловно, актуально и представляет интерес для современной макромолекулярной химии и (био)медицины.

Ольгой Михайловной впервые были синтезированы амфифильные статистические сополимеры на основе L-лизина, L-глутаминовой кислоты и L-фенилаланина или Lизолейцина с помощью полимеризации с раскрытием цикла N-карбоксиангидридов соответствующих α-аминокислот. Проведена модификация полученных тройных сополимеров поли(Lys-co-Glu-co-Phe) гистидином и цистеином. С помощью реакций азидалкинового присоединения в присутствии катализатора цианамидного комплекса меди, а также без использования катализатора за счет высокой реакционной способности алкинового фрагмента в дибензоциклооктине синтезированы графт-сополимеров на основе хитозана и поли(L-глутаминовой кислоты), гепарина и поли(L-лизина). Получены нано- и микрочастицы на основе статистических и графт-сополимеров, определены их гидродинамические диаметры, исследованы дзета-потенциалы, стабильность. Изучены особенности комплексообразования наиболее удачных синтезированных полимерных нуклеиновыми кислотами (миРНК/ДНК). Проведено частиц исследование цитотоксичности, способности проникновения частиц внутрь клеток и доставки лекарств в клетки и ткани синтезированных полимерных носителей.

Диссертационная работа изложена на 179 страницах и состоит из введения, трех глав, выводов, списка использованной литературы (214 наименования). Содержание диссертации соответствует специальности 1.4.7. Высокомолекулярные соединения. Сформулированные положения, выносимые на защиту, научная новизна работы, её практическая значимость и выводы существенных замечаний не вызывают. Работа большая, интересная, хорошо оформлена.

По проведенному исследованию есть следующие вопросы:

1) На стр. 98 в таблице 7 представлены мольные соотношения аминокислот для статистических сополимеров. В образцах КЕF(а) и КЕF(b) теоретическое содержание лизина составляет 60 и 55 мольных %. При этом теоретический и экспериментальный составы для образца КЕF(b) заметно отличаются (вместо предполагаемых 55% обнаружено 75% лизина). На основании каких критериев выбирали исходные мольные соотношения мономеров?

В продолжении предыдущего вопроса, в случае серии образцов КЕГ-1,2,3 (таблица 9) автор варьирует соотношения трех аминокислот в интервале всего 5–10%. Зачем и к чему должны были привести такие минорные изменения состава сополимеров?

- 2) Чем обусловлена относительно низкая степень модификации лизина гистидином для образца K(H)F-3 (таблица 10)?
- 3) Таблицы 17 и 18: каковы размеры частиц контрольных образцов гомополимеров: хитозан, поли(L-глутаминовая кислота), гепарин и поли(L-лизин)?

Замечания по диссертационной работе:

- 1) Из диссертации не совсем понятно, где и кем были проведены биологические исследования синтезированных полимерных носителей. Следовало бы четко это обозначить.
- Автор диссертации полученные В все полимерные частицы называет «наночастицами». Однако этот вопрос, на мой взгляд, дискуссионный. Согласно IUPAC наночастицы имеют размеры преимущественно до 100 нм, при этом для полимерных систем эти размеры, конечно, будут больше. Диссертант справедливо отмечает в литобзоре (стр. 58), что для «применения полимеров in vivo частицы должны быть ... ≤ 300 нм». Однако, например, в таблице 14 «Физико-химические характеристики наночастиц на основе статистических сополимеров» указаны частицы с размерами 440, 550 и даже 900 нм, которые больше соответствует размерам микрочастии. В таблицах 15–18 также указаны частицы с размерами более 300 нм.
- 3) На стр. 107 в таблице 11 указаны составы полученных сополимеров, в которых суммарное содержание компонентов больше 100%.

Указанные вопросы и замечания ни в коей мере не затрагивают основных выводов и итогов работы. Последние основаны на тщательных экспериментальных данных, обобщениях, как собственных данных, так и имеющихся в литературе. Публикации отражают основное содержание работы. Материалы диссертации опубликованы в 3 статьях в журналах WoS и Scopus и тезисах 13 докладов на международных и всероссийских конференциях.

Диссертация Коровкиной Ольги Михайловны на тему: «Стимул-чувствительные амфифильные сополимеры альфа-аминокислот для внутриклеточной доставки миРНК/ДНК» соответствует основным требованиям, установленным Приказом от 19.11.2021 № 11181/1 «О порядке присуждения ученых степеней в Санкт-Петербургском государственном университете», соискатель Коровкина Ольга Михайловна заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по научной специальности 1.4.7. Высокомолекулярные соединения. Нарушения пунктов 9 и 11 указанного Порядка в диссертации не установлены.

Член диссертационного совета, доктор химических наук, доцент по специальности, профессор кафедры химии высокомолекулярных соединений Института химии СПбГУ

05.11.2022 г.

Исламова Регина Маратовна