ОТЗЫВ

Председателя диссертационного совета Красавина Михаила Юрьевича 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 специальности 1.4.7. Высокомолекулярные соединения.

Диссертационная работа Коровкиной Ольги Михайловны представляет собой продолжение передовых исследований научной группы профессора Т.Б. Тенниковой и доцента Е.Г. Коржиковой-Влах в области конструирования полимерных систем доставки молекул различного размера (в данном случае – миРНК/ДНК) внутрь эукариотической клетки.

Подход, основанный на целенаправленной и контролируемой доставке лекарственных веществ к внутриклеточным мишеням, является ультрасовременным направлением исследований в области дизайна высокоэффективных терапевтических агентов пролонгированного действия. Особо следует подчеркнуть важность разработки именно биосовместимых и биодеградируемых полимерных конструкций, обладающих априори низкой токсичностью, способных снизить нежелательную деградацию лекарственного препарата под действием ферментативных систем, улучшить фармакокинетические характеристики препарата (биодоступность) и обеспечить эффективное проникновение последнего через различного рода барьеры.

Особенно полезным оказывается способ направленной доставки через связывание лекарственного вещества с полимерным носителем или инкапсулирование его внутрь наночастиц – в случае нуклеиновых кислот. Именно использование этого типа терапевтических агентов, характеризующихся низкой биодоступностью, высокой степенью деградации по действием нуклеаз, чрезвычайно затруднено для целей генной терапии. Однако использование нуклеиновых кислот в сочетании с полимерными системами доставки, позволяющими контролировать высвобождение препарата под действием различного рода стимулов – естественных и искусственных – предоставляет возможность решить многие проблемы, связанные с этими биологически активными биополимерами.

Работа открывается прекрасно написанным Обзором литературы (около 40 страниц), в котором затронуты все важные, имеющие отношение к теме диссертационного исследования аспекты, такие как: Системы доставки лекарств на основе полимерных

наночастиц с фокусом на системах доставки нуклеиновых кислот. Достаточно лаконично, но притом информативно – дан обзор типов систем доставки нуклеиновых кислот и способов их получения, типов используемых для этого полимеров (природных, синтетических, биодеградируемых полипептидов). Дано краткое представление о методах получения полиаминокислот с использованием твердофазного синтеза, а также полимеризации с раскрытием цикла *N*-карбоксиангидридов α-аминокислот. Описаны различные способы синтеза сополимеров на основе α-аминокислот, получение блок-сополимеров, а также синтез гибридных сополимеров на основе α-аминокислот и полисахаридов. Особое внимание уделено стимул-чувствительных систем доставки нуклеиновых кислот: разобраны типы природных стимулов (изменение pH, присутствие ферментов, изменение температуры). Отдельно обсуждаются методы исследования полимерных систем доставки (размера и морфологии частиц, свойства поверхности и биологических свойств).

Раздел «Экспериментальная часть» написан очень подробно и на самом высоком профессиональном уровне. Поражает широта охвата диссертантом различного рода методик и подходов из самых различных областей химии, полимерной химии и биологии. Особое внимание уделено физико-химическим методам исследования и аналитическим методам (ЯМР спектроскопии, ИК спектроскопии, эксклюзионной жидкостной хроматографии, количественному ВЭЖХ анализу аминокислот, определению тиольных групп методом Эллмана и др.). Экспериментальный подход диссертанта отличает тщательность и глубина.

В разделе «Обсуждение результатов» обобщены такие продуктивные аспекты проведенного диссертантом исследования как синтез полимеров для получения систем доставки нуклеиновых кислот, формирование полимерных частиц и комплексов с нуклеиновыми кислотами и изучение их физико-химических характеристик, а также биологические свойства разработанных носителей.

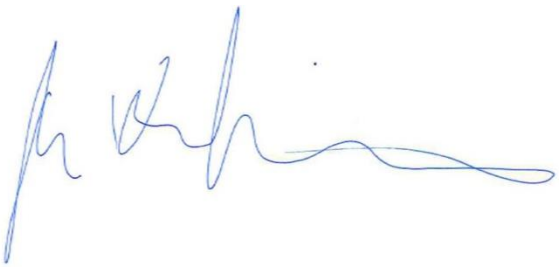
Завершается диссертация шестью емко и четко сформулированными выводами.

Особо следует отметить высокий уровень публикаций диссертанта, в которых отражены основные результаты проведенного исследования. Две из трех опубликованных статей – в журналах первого квартиля по тематики «Фармацевтика». Кроме того, работа прошла многоуровневую апробацию на 13 российских и международных конференциях различного уровня.

Ввиду крайне высокого уровня достигнутых диссертантом результатов и замечательном изложении в представленной диссертации, к работе не возникло замечаний.

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», Коровкина Ольга Михайловна заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.7. Высокомолекулярные соединения. Нарушения пунктов 9 и 11 указанного Порядка в диссертации не установлены.

Председатель
диссертационного совета



д.х.н., Профессор РАН,
профессор кафедры
Медицинской химии
СПбГУ Красавин М.Ю.

31.10.2022