ОТЗЫВ

члена диссертационного совета Зорина Ивана Михайловича 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.

Диссертация Коровкиной выполнена в крайне актуальной области науки, относящейся к исследованию и разработке материалов, востребованных в медицинских технологиях. В данном случае это материалы, необходимые для доставки терапевтических генных конструкций в живую клетку. Подобные исследования всегда выполняются в пограничной области наук — химии и биологии, что обусловлено необходимостью очень точной настройки характеристик химического объекта для его управляемой работы в биологических системах. В представленной диссертации мы видим и работу химическую по созданию соответствующих молекулярных объектов, и работу в ее биологическом аспекте — исследование полученных веществ в их взаимодействии с биообъектами.

Работа скомпонована по классической схеме: Литературный обзор – Экспериментальная часть – Результаты и обсуждение. Цель работы и ее задачи сформулированы понятно и четко, актуальность работы обеспечена потенциалом применения полученных объектов в медицинских технологиях и не вызывает сомнений, научная новизна состоит в разработке, синтезе и характеризации новых объектов полимерной природы, исследовании их взаимодействия с лекарственными веществами и биологическими системами.

Диссертация соответствует специальности 1.4.7-Высокомолекулярные соединения, химические науки в части получения и характеризации новых высокомолекулярных соединений путем синтеза из мономеров или модификации природных полимеров.

Содержательный объем диссертации является достаточным для квалификационной работы на ученую степень кандидата наук. Содержание работы свидетельствует об адекватном знакомстве диссертанта с современным мировым состоянием исследований в выбранной научной области, использованные подходы и методы отвечают современным требованиям и стандартам. Описание эксперимента является достаточным для его понимания и верификации, поэтому не вызывает сомнений в достоверности полученных результатов.

Степень обоснованности научных положений и выводов, сформулированных в диссертации, вполне достаточна для того, чтобы считать данную работу самостоятельным и полноценным научным исследованием.

Замечания по данной работе в бОльшей степени относятся к характеру подачи материала, чем к её глубинному научному содержанию.

1) В работе (особенно в разделе 3.3) использовано значительное количество специальных терминов, относящихся к биохимии, медицинской химии и другим отраслям науки (не 1.4.7-высокомолекулярные соединения). Уже во введении (стр. 8, 2 абзац) читаем: «лечить … на транскрипционном и трансляционном уровне». Надеюсь, автор диссертации четко понимает значение этих и других использованных терминов, не относящихся к титульной специальности диссертации. Это не претензия и не умаляет смысл работы, но затрудняет ее восприятие.

2) Еще один пример неудачного обращения с терминологией: на стр. 13 (научная новизна) появляются "полиплексы" без всякого объяснения, что это такое. Потом на с. 17 и 21, где из контекста можно догадаться о смысле термина. Обращает на себя внимание, что в литобзоре этот термин встречается 10 раз, в "научной новизне" 1 раз, в "экспериментальной части" ни разу, в "обсуждении результатов" 1 раз (в контексте "контрольные полиплексы"). Каким образом, объект исследования, который в литобзоре упомянут 10 раз, а в результатах лишь однажды, попал в "научную новизну"? И почему не дается определение этому не вполне общепринятому понятию?

3) Небрежность в терминологии и формулировках присутствует по всему тексту работы, в основном это, конечно, малозначимые особенности построения текста, не искажающие смысл, но общее впечатление это снижает. Приведу пример. В нижнем абзаце на стр. 32 на четыре строки можно найти две небрежности. Или, например, "положительно заряженные мицеллярные системы" со стр. 36. Нижний абзац на стр. 37 смешивает понятия мицеллы и частицы. Стр. 38: что такое "прямая зависимость структуры мицелл от соотношения гидрофильных/гидрофобных блоков"? Или вот это, на стр. 45: "Описанные выше отклонения в pH достаточны для влияния на такие свойства полимеров, как поверхностная активность, структура цепи, конформация, конфигурация и растворимость". Подобных смысловых неточностей в некоторых частях текста можно найти до нескольких штук на страницу.

4) Рисунок 1, (его графическое содержание и легенда) не соответствует тому тексту, который он иллюстрирует. В тексте "наносферы, нанокапсулы, мицеллы, наногели, полимеросомы и полиплексы", на рисунке "наносферы **(а)**, полимерные визикулы (полимеросомы) **(б)**, мицеллы **(в)** и липосомы **(г)**", еще и с опечаткой.

На рис. 13 трехвалентная сера? И одновалентная заодно?
На стр. 50 (нижние 5 строк) автор путает понятие "клубок" и "глобула", а рисунок 14 русифицирован весьма неудачно.

5) На стр. 37, верхний абзац, утверждается что главным недостатком статистических сополимеров аминокислот является широкое ММР. Но фрагмент текста, описывающий такие сополимеры (стр.32-36) ничего не сообщает об ММР, в большей степени рассуждая уже о биологических свойствах.

6) Стр. 58. Метод ДРС не "основан на измерении коэффициента диффузии", коэффициент диффузии - это один из результатов измерения. И все дальнейшее описание метода — непрофессионально, впрочем, простительно для химика.

7) Ссылка 91 вызвала у меня недоумение. Ссылка 123 также некорректна (неполна), DOI (10.1021/cr900249z) и название журнала (Chem. Rev.) должны быть.

Также я разочарован отсутствием в списке цитируемой литературы работ Александра Викторовича Кабанова (A. Kabanov) - признанного специалиста (H=97) в области разработки полимерных и мицеллярных средств направленной доставки лекарственных препаратов, в том числе, успешно коммерциализированных. Такой огромный пласт исследований и публикаций просто нельзя игнорировать в литобзоре квалификационной работы по полимерным средствам доставки лекарственных веществ.

8) В экспериментальной части в ряде методик используется диализ против ДМФА, в том числе, в диализных мешках на 1000 и 2000. Правомочно ли использовать для ДМФА те же параметры пороговой проницаемости, что и для воды? Исходя из каких соображений выбирали мембраны разной проницаемости? В некоторых методиках размер пор мембраны не указан.

9) Согласно таблице 6 (стр.98), полученные полимеры имеют молекулярные массы (Mn по ГПХ) от 9400 до 21350, при этом калибровка колонки выполнена в диапазоне 17000 - 250000. Это значит, что измеренные ММ находятся на границе или за пределами калибровки, а сама колонка и калибровочный диапазон выбраны неправильно. Правомочно ли использовать такие данные?

Для синтеза полимеров использовали соотношение мономер/инициатор=100. Какие степени полимеризации в итоге получили?

10) Поясните, пожалуйста, смысл фразы на стр. 112: "Сополимеризацию проводили в инертной атмосфере с помощью реакции, промотируемой напряжением азид-алкиновой «клик»-химии (SPAAC)." Из контекста можно понять, что речь идет о процессе прививки (графтирования "на"), но не полимеризации.

11) Можно ли, из полученных в ходе рабы сведений определить – связывание модельных олигонуклеотидов с полученными частицами происходит в объеме

частиц или преимущественно на их поверхности? Какие этому есть доказательства? Схема на рисунке 40 соответствует модели молекулярного взаимодействия полимер-олигонуклеотид, тогда как из текста выше следует, что сополимер представлен в форме частиц диаметром 140-350 нм, то есть нет свободных макромолекул сополимера.

12) Вывод №6 в его существующей формулировке не содержит новизны и научной значимости: принципиальная возможность применения полимерных носителей в качестве систем доставки нуклеиновых кислот показана давно.

Указанные замечания не ставят под сомнение научную новизну, значимость и достоверность работы.

Следует отметить, что представленная работа является большим комплексным исследованием, имеющим очевидную научно-практическую значимость в области, пограничной между химией, биологией и медициной, автор диссертации имеет необходимую квалификации для выполнения и представления подобных исследований на уровне, соответствующем состоянию мировой науки, поэтому,

на основании детального ознакомления с текстом диссертации и опубликованных соискателем работ, можно заключить что 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 специальности 1.4.7. Высокомолекулярные соединения. Пункты 9 и 11 указанного Порядка диссертантом не нарушены.

Член диссертационного совета

Доцент с возложением обязанностей
заведующего кафедрой химии
высокомолекулярных соединений Института
химии Федерального государственного
бюджетного образовательного учреждения
высшего образования «Санкт-Петербургский
государственный университет»,
доктор химических наук _____ Зорин Иван Михайлович

«03» ноября 2022г.