# ОТЗЫВ

**научного руководителя на диссертацию Коровкиной Ольги Михайловны**
на тему "***Стимул-чувствительные амфифильные сополимеры альфа-аминокислот для внутриклеточной доставки миРНК/ДНК***" на соискание ученой степени **кандидата химических наук по специальности 1.4.7. Высокомолекулярные соединения**

**Коровкина** (Осипова) **Ольга Михайловна** окончила магистратуру химического факультета Санкт-Петербургского государственного университета в 2017 году и в этом же году пришла работать в Межкафедральную лабораторию биомедицинской химии Института химии СПбГУ в качестве инженера-исследователя. Спустя год работы Ольга Михайловна поступила в аспирантуру ИХ СПбГУ. В аспирантуре Ольге Михайловне была предложена НИР в области разработки полимерных носителей для доставки нуклеиновых кислот. В рамках данной работы было необходимо осуществить синтез ряда новых биодеградируемых полимеров, чувствительных к разным стимулам, охарактеризовать их, изучить взаимодействие полученных полимеров с нуклеиновыми кислотами, а также охарактеризовать полученные интерполиэлектролитные комплексы полимер/нуклеиновая кислота с точки зрения их физико-химических и биологических свойств.

Актуальность выбранного направления обусловлена, с одной стороны, активным внедрением генно-терапевтических подходов в медицинскую практику, а, с другой стороны, необходимостью разработки новых невирусных носителей для замены существующих вирусных систем доставки. Научная новизна работы состоит в том, что впервые был синтезирован ряд новых амфифильных статистических сополимеров, включающих в свой состав одновременно катионные, анионные и гидрофобные *L*-аминокислоты, а также содержащих гистидин и цистеин, обеспечивающих стимул-чувствительные свойства полимеров; и в том что, был разработан и оптимизирован способ получения новых привитых сополимеров на основе полисахаридов и гомополимеров аминокислот, в том числе со стимул-чувствительными свойствами.

Ольга Михайловна Коровкина принимала личное участие на всех стадиях выполнения работы, включая постановку задач, проведение экспериментов, обсуждение результатов, написание статей и представление результатов работы. За время работы в Межкафедральной лаборатории биомедицинской химии Ольга Михайловна зарекомендовала себя исключительно с наилучшей стороны, продемонстрировала высокий уровень ответственности, самостоятельности и квалификации, позволяющей решать сложные химические задачи. Ею успешно освоены все учебные дисциплины по программе аспирантуры. В экспериментальной работе О.М. Коровкиной был освоен не только ряд синтетических и аналитических методик в области химии высокомолекулярных соединений, но также и ряд методов биологического тестирования полимерных материалов.

Диссертация О.М. Коровкиной содержит все необходимые разделы: введение, литературный обзор, экспериментальную часть, обсуждение результатов и выводы, а также список использованной литературы. Обзор литературы представляет собой детальный анализ существующих методов получения полимерных носителей и результатов их биологического тестирования для доставки нуклеиновых кислот и полностью соответствует тематике работы. В процессе написания диссертации О.М. Коровкина продемонстрировала превосходные навыки самостоятельной работы с литературными источниками, а также способность к глубокому анализу и обсуждению полученных результатов.

Для синтеза выбранных сополимеров в своей работе О.М. Коровкина с успехом использовала методы полимеризации с раскрытием цикла, различные полимераналогичные превращения, а также клик-реакцию, основанную на 1,3-диполярном циклоприсоединении модифицированных макромолекул. Полученные сополимеры были охарактеризованы методами ЯМР-спектроскопии, эксклюзионной жидкостной хроматографии, ВЭЖХ-анализа,

статического и динамического рассеяния света. Важным этапом исследования являлось изучение влияния состава сополимера на их гидродинамический диаметр (метод динамического рассеяния света) и морфологию (просвечивающая электронная микроскопия), а также изучение стабильности наночастиц в различных средах. Наиболее перспективные полимерные частицы были использованы для создания комплексов с нуклеиновыми кислотами (миРНК/ДНК) и биологического тестирования в процессах подавления и стимулирования экспрессии целевых белков за счет доставки генно-терапевтической субстанции внутрь клетки. Ольга Михайловна имеет опыт международных стажировок, где ею были успешно освоены методы биологического тестирования синтезированных полимерных образцов (Институт технической химии Университета Ганновера и Университет Восточной Финляндии). Достоверность результатов, полученных при проведении научного исследования, сомнения не вызывает.

Проведенное научное исследование является оригинальным и несомненно вносит существенный вклад в расширение области синтеза новых стимул-чувствительных полиаминокислот и их сополимеров с полисахаридами, так и комплексных представлений о системах невирусной доставки генетического материала. При этом полученные результаты имеют не только фундаментальное, но и важное практическое значение. Установлено, что некоторые из полученных систем продемонстрировали высокую эффективность в экспериментах с культурами клеток и могут быть рекомендованы для дальнейшего тестирования на животных.

Работа носит самостоятельный характер, что подтверждается наличием оригинальных выводов, а также опубликованными статьями автора по теме исследования. В частности, результаты, представленные в диссертации О.М. Коровкиной, опубликованы в 3-х научных статьях в международных рецензируемых журналах, индексируемых базами данных WoS, Scopus и РИНЦ. Кроме того, результаты, представленные О.М. Коровкиной, в диссертации прошли широкую апробацию в виде устных и стендовых докладах на различных конференциях и симпозиумах.

Результаты, представленные Ольгой Михайловной в диссертации, были получены в рамках проведения научных исследований по грантам, финансируемым различными фондами (РФФИ, РНФ, Министерство науки и образования).

Диссертация соответствует всем требованиям, предъявляемым Положением о порядке присуждения ученых степеней СПбГУ, а Коровкина Ольга Михайловна заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.7. Высокомолекулярные соединения.

Научный руководитель,
старший научный сотрудник
кафедры медицинской химии
Института химии СПбГУ,
кандидат химических наук, доцент

**Евгения Георгиевна Коржикова-Влах**

23.06.2022

Личную подпись
Е. Г. Коржиковой-Влах
заверяю
И.О. начальника отдела кадров №3
И.И. Константинова
24.06.2022

Текст документа размещен
в открытом доступе
на сайте СПбГУ по адресу
http://spbu.ru/science/expert.html