

О Т З Ы В

официального оппонента Антиной Елены Владимировны

доктора химических наук, профессора, главного научного сотрудника
лаборатории 1-7 Физическая химия растворов макроциклических соединений

Института химии растворов им. Г.А. Крестова РАН

на диссертацию **Разуваевой Юлии Сергеевны** «Супрамолекулярные системы

на основе каликс[4]резорцинов и ионных ПАВ: межмолекулярные
взаимодействия, самоорганизация и функциональная активность»,

представленную в диссертационный совет 24.1.225.01 при Федеральном

государственном бюджетном учреждении науки «Федеральный

исследовательский центр «Казанский научный центр Российской академии

наук» на соискание ученой степени кандидата химических наук по

специальности 1.4.4. Физическая химия

Поиск физико-химических и технологических решений по созданию эффективных и безопасных лекарственных форм является **актуальной на сегодняшний день проблемой**, одним из направлений решения которой является создание наноконтейнеров для контролируемого связывания и высвобождения, предотвращения деградации и повышения биодоступности лекарственных веществ. Диссертационная работа соискателя Юлии Сергеевны Разуваевой направлена на поиск закономерностей самоорганизации и функциональной активности каликс[4]резорцинов и смешанных систем каликс[4]резорцин-ПАВ и использование этих систем в качестве наноконтейнеров для лекарственных препаратов. Супрамолекулярный дизайн терапевтических композиций относится к перспективным направлениям развития физической, супрамолекулярной и медицинской химии. Уникальность супрамолекулярного подхода заключается в простоте приготовления конечных композиций, их дешевизне, а также возможности одновременного включения в наноконтейнер различных биологически активных веществ. Загрузка лекарственных препаратов в наноконтейнер позволяет повысить эффективность лечения благодаря повышению биодоступности, снижению деградации лекарств и других побочных эффектов под действием среды организма. В качестве таких наноконтейнеров могут выступать супрамолекулярные ансамбли, образованные амфифильными молекулами. Использование макроциклических амфифилов в качестве основы создания супрамолекулярных ансамблей весьма перспективно благодаря возможности направленной модификации макроциклического каркаса и созданию пространственно предорганизованных сайтов. Особый интерес для

создания лекарственных наноконтейнеров вызывают выбранные автором в качестве объектов исследования амфифильные макроциклы каликсареновой природы. Низкая токсичность, биосовместимость, способность к комплексообразованию с широким спектром органических и неорганических соединений обуславливают основу для применения каликсаренов в медицине и фармацевтике, что усиливает **практическую значимость работы**.

Диссертационная работа напечатана на 140 страницах, иллюстрирована 24 таблицами и 89 рисунками, а также включает 1 приложение. Работа состоит из введения, литературного обзора, экспериментальной части, обсуждения результатов, заключения, списка сокращений и условных обозначений, списка из 237 литературных источников.

Во введении обоснована актуальность и степень разработанности темы исследования, сформулирована цель работы, подтверждены научная новизна и практическая ценность сформулированных в диссертации и выносимых на защиту положений и выводов, предоставлена информация о личном вкладе соискателя и публикации результатов исследования.

Первая глава диссертации посвящена обзору литературы по супрамолекулярным системам на основе каликсаренов. Проведенный автором подробный анализ последних достижений российских и зарубежных ученых позволяет получить достаточно полное представление о степени изученности супрамолекулярных систем на основе макроциклов. В первых двух подразделах описаны синтез, конформационные и биологические свойства каликсаренов. Третий подраздел посвящен самосборке в растворах индивидуальных каликсаренов, представлены способы управления их агрегацией и области применения. В четвертом подразделе описаны различные типы супрамолекулярных амфифилов каликсаренов в сочетании с ПАВ, ароматическими соединениями и природными полимерами.

Во второй главе приводится описание объектов (каликс[4]резорцины, ПАВ, спектральные зонды и биологически активные вещества), физико-химических и биологических методов и методологии исследования.

Третья глава посвящена обсуждению результатов, полученных автором при выполнении большого объема экспериментальных работ по созданию агрегатов на основе каликс[4]резорцинов и смешанных систем каликс[4]резорцин-ПАВ. Важно отметить, что в рамках работы оценены не только физико-химические характеристики систем, но и их биологические свойства, благодаря чему получен практически важный результат – продемонстрирована возможность использования исследуемых систем в качестве наноконтейнеров для противоопухолевых препаратов.

Сформулированные в **Заключении** выводы свидетельствуют об успешном решении поставленных соискателем задач, что позволяет считать диссертационное исследование Ю. С. Разуаевой законченной научной работой. Все выводы диссертационной работы являются научно аргументированными, обоснованными и достоверными, поскольку базируются на грамотном использовании значительного количества взаимодополняющих методов исследований, дающих непротиворечивые результаты.

Полученные в рамках диссертационной работы **результаты бесспорно обладают научной новизной**. Так автором впервые изучено агрегационное поведение каликс[4]резорцинов, модифицированных по верхнему ободу N-метил-D-глюкаминовыми и виологеновыми фрагментами и продемонстрировано влияние химического строения нижнего обода на агрегационные характеристики и солюбилизационные свойства таких макроциклов. Изучено влияние сульфатных и виологеновых каликс[4]резорцинов на самоорганизацию ионных ПАВ и металлоПАВ, содержащих противоположно заряженные по отношению к макроциклам головные группы. Показано, что электростатические взаимодействия макроциклов с ПАВ приводят к образованию супрамолекулярных амфифилов, формирующих агрегаты, способные инкапсулировать биологические активные субстраты различной липофильности.

Очевидным преимуществом диссертационного исследования является реализованный автором комплексный подход к изучению процессов самоорганизации амфифильных и супраамфифильных систем на основе каликс[4]резорцинов и формирования на их основе новых биоактивных композиций медицинского назначения с привлечением современных физико-химических и биологических методов исследования.

Особый интерес вызывают результаты изучения способности сформированных супрамолекулярных систем проявлять антимикробную, цитотоксическую и гемолитическую активность. Результаты тестирования на нормальных и раковых клеточных линиях цитотоксического действия лекарств, инкапсулированных в данные системы, для ряда композиций показали усиление противораковой активности с уменьшением цитотоксичности по отношению к нормальным клеткам.

Отдельно стоит отметить проведенный соискателем анализ термодинамических параметров агрегации, а также токсичности в отношении к нормальным клеткам каликс[4]резорцинов по сравнению с ПАВ с аналогичным структурным фрагментом в головной группе,

продемонстрировавших их потенциал в качестве наноконтейнеров для лекарственных веществ.

Вопросы, замечания, рекомендации

1. В кандидатской диссертации, для подтверждения достоверности выносимых на защиту результатов, принято приводить подробные прописи синтеза с количественными выходами и данными идентификации (спектры ЯМР, ИК, данные масс-спектрометрии, элементного анализа...) полученных в лабораторных условиях соединений, независимо от наличия в соответствующем разделе ссылок на статьи с подробным описанием получения и свойств синтезированных веществ.

К сожалению, в Главе 2. Экспериментальная часть и других разделах диссертации для соединений, полученных при участии соискателя, в том числе, макроциклов, К[4]Р с сульфогруппами и К[4]Р с этилсульфонатными группами, N-метил-D-глюкаминовых К[4]Р, виологеновых каликс[4]резорциновых кавитандов (ВР), использованных ПАВ и металлоПАВ, такие данные отсутствуют.

Их поиск по приведенным авторам ссылкам осложняет анализ рукописи.

2. На с. 45-46 (Глава 2. Экспериментальная часть) изложена методика получения композиций с гидрофобными препаратами (цитата): *«...избыток кристаллического гидрофобного субстрата добавляли к растворам в определенной концентрации и выдерживали в течение двух суток при комнатной температуре до достижения предельной растворимости субстрата. Затем растворы с солюбилизированным препаратом отделялись от нерастворившегося субстрата».*

Известно, что методика исследования растворимости, получения насыщенного раствора предполагает непрерывное встряхивание (перемешивание) смеси раствора с кристаллическим субстратом. Отсутствие этой процедуры (в том числе, в описанной автором методике) приводит к образованию на поверхности кристаллов слоя из трудно растворимого сольвата, что не позволяет добиться истинных показателей концентрации насыщенного раствора и растворимости.

3. На с. 55 (рис. 3.5б) автор отмечает (цитата): *«... абсорбция в растворе ГКР-3 линейно возрастает с увеличением концентрации макроцикла (рис. 3.5б)....».*

Хотя, по мнению оппонента, обсуждаемая автором зависимость не выглядит линейной. Соискателю, в подтверждение своего вывода, следовало привести соответствующее линейное уравнение с достаточно высоким линейным коэффициентом корреляции, полученные с учетом экспериментальной погрешности.

4. На с.64 диссертации приведены «Рисунок 3.15. УФ спектры поглощения водного раствора 0.02 мМ ВБП-16 до и после воздействия УФ света и их изменение во времени, 25 °С» и анализ спектральных изменений, в том числе, отмечается, что (цитата): «При длительном облучении (90 мин) полоса транс- изомера при 320 нм полностью исчезает. При этом увеличивается интенсивность полосы цис- изомера при 228 нм, и появляется новая полоса поглощения с максимумом при 258 нм с изменением цвета раствора от желтого к красному. Вероятно, это связано с дополнительным появлением продукта гидролиза ВБП-16, который дает полосу поглощения при 258 нм [195].»

Однако, судя по представленным на рис. 3.15 спектрам, поглощение в видимой области от 380 до 760 нм отсутствует? Чем тогда вызвана желтая и красная окраски растворов? Или же в видимой области ЭСП все-таки присутствовали соответствующие полосы, которые, к сожалению, не показаны на рис.3.15?

5. В разделе 3.2.1.2. (с.67-69) автор отмечает (цитата): «При изучении антимикробной (бактериостатическая, фунгистатическая, бактерицидная и фунгицидная) активности исследуемых катионных ПАВ установлено, что в зависимости от времени УФ воздействия на ПАВ могут быть получены неоднозначные результаты антимикробной активности, что обусловлено превращением транс-ВБП-16 как в цис-изомер, так и в продукт фотогидратации.»

Вопрос: какое соединение подразумевается под продуктом фотогидратации и не могут ли при длительном УФ облучении образоваться разные продукты более глубокой фотодеструкции органического соединения?

В значительной степени вопрос вызван отсутствием в тексте диссертации данных об источнике УФ излучения, не указаны количественные характеристики (длина волны, мощность потока, расстояние от облучаемого объекта и изменение температуры последнего в процессе облучения), определяющие, наряду со временем облучения, скорость и природу процесса фотодеструкции органического соединения.

6. В качестве рекомендации для дальнейших исследований:

предположения автора о возможных структурах агрегатов, расположении инкапсулированных в них субстратов, построенные на данных УФ и ЯМР спектроскопии и других методов, могли бы получить наглядное обоснование с привлечением результатов квантово-химических расчетов.

7. Рукопись диссертации очень качественно отредактирована, хорошие язык и стиль написания, минимальное количество ошибок значительно облегчают восприятие изложенного материала.

Наряду с этим несколько осложняющая восприятие погрешность оформления присутствует по всему тексту рукописи, а именно: слитное (без отбивки интервалом) расположение таблиц, рисунков, текста и заголовков (с. 54, 60, 61, 81 и др.).

Встречаются неудачные термины, например, «слабой **водной растворимости**» (с.52 и др. рукописи диссертации).

Оформление подписей под рисунками и заголовков таблиц выполнено без соблюдения требований ГОСТ 7.0.11-2011. **Диссертация и автореферат диссертации. Структура и правила оформления.** Это же замечание относится к заключению по диссертации, которое в соответствии с ГОСТ должно именоваться «Итоги выполненного исследования» (вместо - «Основные результаты и выводы») и заканчиваться подразделом «Рекомендации, перспективы дальнейшей разработки темы».

Сделанные замечания ни в коей мере не затрагивают сущности работы, достоверности результатов, обоснованности выводов и не влияют на общую положительную оценку работы.

Автореферат диссертации в полной мере отражает ее содержание. Основные результаты диссертационной работы представлены для обсуждения научной общественностью в **8 статьях**, опубликованных в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научных результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.4. Физическая химия, и прошли успешную апробацию на российских и международных научных конференциях.

На основании вышеизложенного можно заключить, что в диссертационной работе поставлена и решена научная задача по сравнительному анализу физико-химических характеристик и функциональных свойств организованных систем на основе каликс[4]резорцинов и ПАВ различной природы. По своей актуальности,

новизне, объему и достигнутым результатам диссертационная работа Ю. С. Разуваевой «Супрамолекулярные системы на основе каликс[4]резорцинов и ионных ПАВ: межмолекулярные взаимодействия, самоорганизация и функциональная активность» соответствует критериям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата химических наук в соответствие с пунктами 9-11, 13, 14 Положения о присуждении ученых степеней (утверждено Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 в ныне действующей редакции), а ее автор, Разуваева Юлия Сергеевна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.4. Физическая химия.

Официальный оппонент:

Доктор химических наук (02.00.04 – Физическая химия)
главный научный сотрудник лаборатории 1-7
«Физическая химия растворов макроциклических соединений»
ИХР РАН

Антина Елена Владимировна

02.12.2021 г.

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Институт химии растворов им. Г. А. Крестова РАН (ИХР РАН)
153045, г. Иваново ул. Академическая, д. 1
Телефон: +7 (4932) 336272
Электронный адрес: eva@isc-ras.ru