

ОТЗЫВ

официального оппонента, кандидата химических наук, доцента кафедры органической и медицинской химии Химического института им. А.М. Бутлерова Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования "Казанского (Приволжского) федерального университета" Мироновой Дианы Александровны на диссертацию Разуваевой Юлии Сергеевны «Супрамолекулярные системы на основе каликс[4]резорцинаренов и ионных ПАВ: межмолекулярные взаимодействия, самоорганизация и функциональная активность», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.4 Физическая химия.

1. Актуальность избранной темы

Создание наноразмерных систем и материалов является стремительно развивающейся мультидисциплинарной областью на стыке супрамолекулярной, органической и физической химии. Интерес к наноразмерным системам обусловлен их широким применением в создании рецепторов, “умных” материалов, молекулярных устройств, катализаторов. Еще одним важным направлением является создание наноконтейнеров для контролируемого связывания и высвобождения лекарственных средств. Изучение процессов включения, адресной доставки и высвобождения лекарственного средства позволяет решить множество проблем, связанных с деградацией лекарств под действием различных факторов, низкой биодоступности, а также повысить эффективность действия благодаря нацеливающим функциональным фрагментам наноконтейнеров.

Наиболее просто самоорганизации структурных элементов в наноконтейнеры за счет нековалентных взаимодействий можно добиться при использовании амфифильных молекул. Среди впечатляющего выбора амфифильных макроциклических молекул особый интерес для создания лекарственных наноконтейнеров вызывают каликсарены.

Уникальные свойства каликсаренов (предорганизация центров связывания, существование нескольких стереоизомерных форм, возможность модификации различными фрагментами, наличие полости) делают их чрезвычайно удобной платформой для конструирования широкого спектра амфифильных рецепторных структур, различающихся числом и природой центров связывания, пространственным расположением связывающих групп, гидрофильно-

липофильным балансом, структурной жесткостью/гибкостью. Кроме того, они являются биосовместимыми, обладают низкой токсичностью, способны к связыванию биологически-активных веществ, что закладывает прочную основу для их применения в медицине и фармацевтике.

Учитывая вышесказанное, работа Разуваевой Юлии Сергеевны, посвященная созданию супрамолекулярных систем на основе амфифильных каликс[4]резорцинов и ионных ПАВ, оценке их физико-химических характеристик и функциональной активности для потенциального применения в качестве наноконтейнеров для биологически активных веществ, является актуальной.

2. Новизна исследований и полученных результатов

В диссертационной работе Юлии Сергеевны впервые изучены агрегационные характеристики и биологические свойства каликс[4]резорцинов, модифицированных N-метил-D-глюкаминовыми и виологеновыми группами. Показано, что пришивка N-метил-D-глюкаминовых групп к макроциклическому каркасу улучшает степень проникновения закапсулированного лекарства, а модификация виологеновыми группами снижает токсичность по сравнению с виологеновым ПАВ. Получены агрегационные характеристики бинарных систем каликс[4]резорцин-ПАВ, где показано, что добавка макроцикла к растворам ПАВ снижает значение критической концентрации агрегации. Для индивидуальных каликс[4]резорцинов, модифицированных N-метил-D-глюкаминовыми и виологеновыми группами и их композиций с ПАВ определены солубилизирующие способности к гидрофильным и гидрофобным субстратам и лекарственному препарату доксорубину. Для сульфатных каликс[4]резорцинов исследовано взаимодействие с металлосодержащими ПАВ, выявлен механизм взаимодействия компонентов и определены оптимальные составы композиций для инкапсуляции биологически активных молекул (на примере цисплатина (cisPt)). Оценено влияние инкапсуляции лекарственных препаратов на их биологическую активность. Зафиксировано положительное влияние инкапсуляции DOX в агрегаты индивидуального N-метил-D-глюкаминового каликсрезорцина и смешанной композиции виологенового каликсрезорцина с додецилсульфатом натрия на противоопухолевую активность лекарства. Показано, что система на основе

сульфонатного каликсрезорцина и металлоПАВ способна к связыванию cisPt, тем самым селективно усиливая противоопухолевую активность лекарственного препарата.

3. Степень обоснованности и достоверности

Автором диссертационной работы четко сформулированы цель и задачи исследования, которые решены при выполнении работы. Научная обоснованность и достоверность основных результатов исследования, полученных автором, базируется на комплексном характере выполненной работы. Изучение самоорганизации и биологической активности систем проводилось комплексом физико-химических методов, включающим тензиометрию, кондуктометрию, рН-метрию, динамическое и электрофоретическое светорассеяние, спектроскопию ¹H ЯМР, флуориметрию, УФ спектроскопию, турбидиметрию, просвечивающую электронную микроскопию, атомно силовую микроскопию. Оценка биологических свойств включала определение антимикробной активности (метод серийных разведений), гемолитической активности (колориметрический метод), флуориметрическое определение цитотоксичности, степени проникновения лекарств в клетку (проточная цитометрия и флуоресцентная микроскопия).

Обоснованность и достоверность полученных результатов обусловлена применением широкого ряда физико-химических методов и подтверждается высокой корреляцией данных, полученных разными методами. Результаты работы интерпретированы в рамках современных теоретических представлений, согласуются с имеющимися литературными сведениями и опубликованы в 8 статьях, опубликованных в журналах, рекомендованных ВАК, индексируемых базами данных Web of Sciences, Scopus и РИНЦ.

4. Соответствие диссертации критериям, установленным п. 9

Положения о порядке присуждения ученых степеней

Проведенное Разуваевой Юлией Сергеевной исследование является актуальным. Диссертационная работа содержит выводы, отличающиеся научной новизной и определяющие практическую направленность работы, поскольку

результаты работы могут использоваться для создания эффективных биосовместимых наноконтейнеров с контролируемыми свойствами, что имеет важное практическое значение при разработке носителей для доставки лекарственных веществ.

По актуальности, новизне и уровню выполнения диссертационная работа соответствует требованиям п.9-11,13,14 «Положения ВАК РФ о присуждении ученых степеней» и является завершенной научно-исследовательской работой.

5. Соответствие автореферата диссертации

Автореферат диссертации полностью соответствует содержанию диссертации. Автореферат хорошо написан и аккуратно оформлен, имеет небольшое количество опечаток (на странице 11 при обсуждении каликсрезорцина автор использует сокращение КГР, хотя до и после автор использует аббревиатуру ГКР), также встречаются грамматические и пунктуационные ошибки.

Работа написана грамотным научным языком, хотя в ней и присутствуют некоторое число опечаток и стилистических погрешностей, что позволительно для такой большой работы. В качестве замечаний и пожеланий необходимо отметить следующее:

1. В литературном обзоре автор приводит примеры ассоциации в смешанных системах каликсарен - ПАВ с протеинами, пептидами, аминокислотами, ароматическими соединениями, но нет ни одного примера для лекарственных препаратов доксорубицина или цисплатина, которые используются в работе. Однако имеется работа (Current Opinion in Colloid & Interface Science, 2019, 44, 225-237), в которой изучаются смешанные системы на основе анионных сульфонатных каликсаренов с катионным поверхностно-активным додецилтриметиламмоний бромидом, где контролируемую доставку лекарственного средства изучали с использованием доксорубицина, в качестве модельной молекулы.
2. В литературном обзоре автор уделяет внимание стереохимии молекул каликсрезорцинов, однако, при обсуждении результатов не упоминается в какой конформации находятся изучаемые макроциклы.

3. В разделе 3.1.1.1., где изучается влияние N-метил-D-глюкаминового фрагмента на агрегационные свойства макроциклов, автор приводит значения рН среды водных растворов ГКР-1 и ГКР-3, говоря о стабильности в широком диапазоне рН за счет того, что N-метил-D-глюкаминная группа является эффективной буферной компонентой. Однако для ГКР-2 таких данных не приводится, почему?
4. В разделе 3.1.1.2, где изучается влияние длины алкильных фрагментов на агрегационные свойства макроциклов, на рисунках 3.5 а и б приводится концентрационная зависимость оптической плотности водных растворов ГКР. В случае макроциклов ГКР-1 и ГКР-2 автор говорит об отклонении оптической плотности от линейной зависимости в диапазоне от 0 до 12 мМ, что действительно наблюдается на рисунке (рис. 3.5.а). А в случае макроцикла ГКР-3 (рис. 3.5.б) автор утверждает о линейной зависимости, что совершенно не очевидно из представленных данных с учетом того, что концентрационный диапазон сокращен в диапазоне от 0 до 1мМ.
5. В обсуждении результатов, в главах, где обсуждается функциональная активность супрамолекулярных ансамблей на основе каликс[4]резорцинов (глава 3.1.2.3, 3.3.3, 3.4.2.2, 2.5.2.3) автор ни разу не приводит сравнения полученных результатов с другими подобными системами (основе каликсаренов/циклодекстринов/пиллараренов/порфиринов).

Высказанные замечания и пожелания не затрагивают существа полученных диссертантом основных результатов и выводов, которые представляются достоверными и значимыми, основанными на качественно выполненном экспериментальном исследовании с использованием современных физических методов установления структуры соединений. Интерпретация полученных экспериментальных результатов проводится на высоком теоретическом уровне.

Диссертация представляет собой законченную работу, отвечающую требованиям п.9–11,13,14 «Положения о присуждении ученых степеней» утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. №842, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор,

Разуваева Юлия Сергеевна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.4 Физическая химия.

Официальный оппонент,
кандидат химических наук (02.00.04 – Физическая химия),
доцент кафедры органической и медицинской химии
Химического института им. А.М. Бутлерова
ФГАОУ ВО "Казанского (Приволжского) федерального университета"
420008, г. Казань, ул. Кремлевская, 18

DAMironova@kpfu.ru

Миронова Диана Александровна