



## ОТЗЫВ

ведущей организации на диссертационную работу 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

В настоящее время большой интерес в создании наноразмерных материалов вызывает подход «снизу вверх», основанный на самосборке амфифильных молекул с участием межмолекулярных нековалентных взаимодействий. Амфифильные соединения способны к спонтанной самоорганизации с образованием агрегатов различной формы, структура и свойства которых определяются химическим строением амфифильной молекулы и могут управляться внешними воздействиями (изменением температуры, pH, концентрации компонентов и др.). Полученные таким образом наноструктурированные материалы, обладающие структурно-чувствительными свойствами, имеют огромные перспективы в различных областях науки и техники. Одним из актуальных направлений разработки подобных материалов является создание наноконтейнеров для лекарственных препаратов. Загрузка препарата в наноконтейнер может повысить его стабильность, биодоступность и эффективность действия. При этом наночастицы, которые будут представлять собой основу для инкапсуляции лекарственного вещества и попадать в организм, должны удовлетворять ряду требований, основными из которых являются нетоксичность, неиммуногенность, достаточная стабильность, эффективная точечная доставка и выведение из организма. Разработка нетоксичных наноконтейнеров, которые сохраняют эффективность терапевтического действия связанной биологически активной молекулы и селективно воздействуют на определенные патогенные микроорганизмы, является актуальной современной задачей.

Среди широкого круга амфифильных соединений, способных к самоорганизации в растворе, особыми свойствами отличаются такие

трехмерные макроциклические структуры, как каликсарены. Они могут быть химически модифицированы различными функциональными фрагментами, что позволяет синтезировать предорганизованные амфифильные структуры, которые, в свою очередь, могут формировать различные функциональные наносистемы. Особенности строения и свойств молекул каликсаренов, а именно наличие молекулярной полости, низкая токсичность, биосовместимость, способность к комплексообразованию с различными соединениями и широкие возможности модификации делают их востребованными при решении обсуждаемых проблем.

Проведенное в диссертационной работе Разуваевой Ю.С. обширное исследование супрамолекулярных композиций на основе каликс[4]резорцинов позволило получить ряд интересных и надежных результатов, вносящих вклад не только в развитие физико-химических представлений о свойствах супрамолекулярных систем, но и демонстрирующих перспективы их использования, что обеспечивает научную новизну работы и практическую значимость результатов, состоящие в том, что автором:

1. Впервые исследованы агрегационные, солубилизационные и биологические свойства каликс[4]резорцинов, модифицированных N-метил-D-глюкаминовыми и виологеновыми фрагментами. Показано влияние структурных факторов на функциональные свойства сформированных систем.

2. Исследованы физико-химические свойства смешанных систем каликс[4]резорцинов, модифицированных сульфонатными и виологеновыми фрагментами, с противоположно заряженными ПАВ. Показано влияние структуры амфифилов и состава композиций на агрегационные характеристики и функциональную активность супрамолекулярных систем.

3. Впервые композиции на основе сульфонатных каликс[4]резорцинов и металлоПАВ представлены в качестве наноконтейнеров для противоопухолевого препарата цисплатина. Показано положительное влияние наноконтейнеров на основе виологеновых и N-метил-D-глюкаминовых каликс[4]резорцинов на противоопухолевую активность инкапсулированного препарата доксорубицина.

4. В работе предложен способ контролируемого высвобождения лекарственных субстратов из наноконтейнеров под действием изменения pH (для композиции на основе N-метил-D-глюкаминового каликс[4]резорцина) и соотношения компонентов (для смешанных композиций виологеновых каликс[4]резорцинов и додецилсульфата натрия).

Диссертационная работа Разуваевой Ю.С. изложена на 140 страницах и включает 24 таблицы, 89 рисунков и 1 приложение. Диссертация структурирована классически в соответствии с принятыми стандартами и состоит из введения, литературного обзора, экспериментальной части, обсуждения полученных результатов, заключения и списка литературы, включающего 237 наименований.

Во введении обоснована актуальность темы исследований, сформулирована цель и изложена новизна работы.

Первая глава – обзор литературы – посвящена анализу публикаций, в которых рассмотрены современные тенденции дизайна супрамолекулярных композиций на основе каликсаренов и описаны закономерности их самоорганизации. В обзоре рассмотрены как супрамолекулярные ансамбли, образованные индивидуальными амфифильными макроциклами, так и самосборка в смешанных системах каликсаренов с ПАВ, ароматическими молекулами и полимерами. С точки зрения особенностей состава и строения различных типов супрамолекулярных систем проанализированы их достоинства и недостатки, а также отмечены области их возможного практического применения. Продемонстрирован большой потенциал систем на основе каликсаренов в качестве наноконтейнеров для лекарственных препаратов различной природы, что указывает на актуальность темы диссертационной работы. Значительная часть цитируемой литературы представлена зарубежными источниками, что позволяет сопоставить результаты, представленные диссертантом, с мировым уровнем знаний в этой области.

Вторая глава диссертации представляет собой экспериментальную часть. В ней содержится описание методики синтеза и характеристики объектов диссертационного исследования, методов исследования, использованных в ходе выполнения работы – тензиометрия, кондуктометрия, рН-метрия, динамическое и электрофоретическое светорассеяние, спектрофотометрия, турбидиметрия, флуориметрия, просвечивающая электронная и атомно-силовая микроскопия, а также приведены условия выполнения биологических экспериментов. Комплексный подход при проведении исследований, использование высокоточного новейшего оборудования и современных методологий позволяет сделать заключение о достоверности полученных данных и обоснованности сделанных по работе выводов.

Третья глава содержит обсуждение результатов, полученных диссертантом. В ней анализируются данные, полученные при систематическом исследовании агрегационного поведения, солубилизирующего действия и биологической активности каликс[4]резорцинов и смешанных композиций каликс[4]резорцин–ПАВ. Были исследованы агрегационные характеристики N-метил-D-глюкаминовых и виологеновых каликс[4]резорцинов, содержащих различные заместители на нижнем ободе. Определены их антимикробная, гемолитическая и цитотоксическая активности. Показана способность к спонтанной агрегации при низких концентрациях смешанных композиций каликс[4]резорцинов, содержащих сульфонатные фрагменты, с катионными ПАВ и металлоПАВ. Диссертантом получены термодинамические характеристики процессов мицеллообразования виологеновых каликс[4]резорцинов, установлены закономерности их изменения в присутствии анионного ПАВ – додецилсульфата натрия. В рамках работы для композиций на основе каликс[4]резорцинов определены солубилизационная способность по отношению к гидрофобным субстратам (модельный спектральный зонд судан

I, биологически активные флавоноиды рутин и кверцетин) и инкапсулирующая способность по отношению к гидрофильным субстратам (модельный спектральный зонд родамин Б, противоопухолевые препараты доксорубицина гидрохлорид и цисплатин). Существенное практическое значение имеют данные о влиянии исследуемых супрамолекулярных систем на цитотоксические свойства противоопухолевых препаратов и их способности проникать в клетки. В результате проведенных исследований предложены супрамолекулярные композиции, которые повышают селективность действия цисплатина и доксорубицина, что убедительно свидетельствует об очевидных преимуществах предлагаемых наноконтейнеров по сравнению с незакапсулированными лекарственными формами. В целом, диссертантом получен ряд новых интересных результатов, которые могут быть в дальнейшем использованы для создания систем доставки лекарств.

В заключении кратко сформулированы основные выводы, логично вытекающие из содержания работы. Выводы достоверно отражают основные результаты диссертационного исследования.

Таким образом, полученные диссертантом количественные данные, разработанные методические подходы к созданию супрамолекулярных систем и установленные закономерности изменения их физико-химических свойств при варьировании структурного фактора были положены в основу создания функциональных систем, обладающих практическим потенциалом в качестве носителей лекарств.

Полученные результаты имеют обобщающий характер, представляют интерес для широкого круга исследовательских групп и лабораторий Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова (Москва), Института физической химии и электрохимии им. А.Н. Фрумкина РАН (Москва), Казанского (Приволжского) федерального университета (Казань), Института биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН (Москва), Института химической физики им. Н.Н. Семенова РАН (Москва), Института проблем химической физики РАН (Черноголовка), Института органической химии Уфимского научного центра РАН (Уфа), а также на предприятиях и в организациях, занимающихся вопросами фармакологической активности и транспорта химических соединений.

Автореферат диссертации полностью отражает содержание работы. Трактовка полученных результатов соответствует современным представлениям в области физической химии. Выводы, сделанные на основе проведенных исследований, обоснованы и не вызывают сомнения. Основные положения диссертации опубликованы в виде 8 статей в высокорейтинговых профильных зарубежных и отечественных рецензируемых научных журналах. Результаты работы обсуждались на российских и международных конференциях, что отражено в 8 тезисах докладов.

Несмотря на высокое качество экспериментальной работы и глубину анализа полученных автором данных, к работе имеется ряд вопросов и замечаний:

1. Каковы возможные причины и механизм усиления цитотоксичности к нормальным клеткам для противоопухолевых препаратов, таких, например, как DOX, при их инкапсулировании в агрегаты на основе соединений, исследованных в работе?
2. Какова сравнительная агрегативная устойчивость для агрегатов типа «голова-хвост», образующихся из макроциклов с короткими алкильными заместителями?
3. В работе или не приводятся и не анализируются оптические спектры систем с введенной гидрофильной меткой (RhB) и не приводятся характеристические полосы для метки, что затрудняет восприятие результатов. Кроме того, не проведен анализ изменения спектров эмиссии DOX при инкапсулировании препарата в агрегаты на основе ГКР (например, рис. 3.9), который мог бы дать дополнительную информацию о взаимодействии ГКР и инкапсулированного соединения.
4. Утверждение о том, что метильные группы макроцикла в агрегатах ГКР-2 обеспечивают достаточно высокую плотность упаковки агрегатов, что и обуславливает отсутствие у них солубилизирующей способности гидрофобных меток, не соотносится с известной зависимостью плотности упаковки алкильных цепей от их длины. Плотные упакованные гидрофобные субслои образуются за счет множественных ван-дер-ваальсовых взаимодействий между алкильными цепями, и силы взаимодействий между метильными группами в ядре мицелл недостаточно, чтобы обеспечить устойчивость плотно упакованной структуры. Отсутствие способности к солубилизации скорее связано с малым локальным объемом гидрофобной части агрегата («недостаточной гидрофобностью»).
5. Автор не вполне корректно использует термин «морфология» при описании переходов между агрегатами различного строения (мицелл и везикул), более корректным было бы использование терминов «строение» и «структура», поскольку такие переходы сопровождаются не только изменением формы агрегатов, но и параметра, а иногда и типа упаковки составляющих их молекул.
6. В работе встречается небольшое количество опечаток и стилистических ошибок.

Высказанные вопросы и замечания не влияют на положительное впечатление от работы и высокую оценку полученных результатов.

Оценивая диссертационную работу Разуваевой Ю.С. в целом, считаю, что по актуальности, новизне, объему и научному уровню выполненного исследования она соответствует требованиям «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г., № 842 (в действующей редакции). Это завершенная научно-квалификационная работа, в которой содержится решение задачи, имеющей важное значение для физической химии

супрамолекулярных систем, а ее автор, Разуваева Юлия Сергеевна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.4. Физическая химия.

Диссертационная работа Разуваевой Ю.С. и отзыв обсуждены на расширенном межлабораторном коллоквиуме Лаборатории новых физико-химических проблем Секции Физикохимия нано- и супрамолекулярных систем Ученого совета ИФХЭ РАН (протокол № 26 от 22 октября 2021 года).

**Отзыв подготовлен**

ИФХЭ им. А.Н. Фрумкина РАН, Москва, 119071, Москва,

Ленинский проспект, 31, корп. 4

Тел. +7 495 9554680

Email [kalinina@phycr.ac.ru](mailto:kalinina@phycr.ac.ru)

Ученый секретарь Совета по физической химии ОХНМ РАН,

ведущий научный сотрудник ИФХЭ РАН

доктор химических наук, профессор РАН

М. А. Калинина