

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет» на диссертацию Павлова Раиса Валерьевича «Супрамолекулярный дизайн наноконтейнеров для внутриклеточной доставки лекарственных веществ методом нековалентной самосборки ПАВ и липидов», 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

Одним из ведущих направлений исследований в современной физической химии оказывается изучение амфифильных соединений, обладающих способностью образовывать супрамолекулярные структуры, которые находят применение в катализе, нефтедобыче, косметической и текстильной промышленности. Возможность инкапсулировать лекарственные субстраты и оптимизировать свойства супрамолекулярных систем на основе амфифильных соединений обуславливает их потенциал для применения в медицине. В диссертационной работе Р.В. Павлова внимание сфокусировано

как на поверхностно-активных веществах (ПАВ), так и на липидах, на основе которых могут быть созданы везикулярные наночастицы, необходимые для решения различных биомедицинских проблем, в особенности задачи преодоления биологических барьеров, возникающих при переносе лекарств к целевым органам и тканям. Преимущество использования ПАВ для дизайна таких систем заключается в удобстве регулирования физико-химических характеристик наночастиц, что может быть осуществлено в результате их модификации за счет нековалентных взаимодействий. Основную роль в данной работе играют амфифильные соединения, позволяющие контролировать свойства наночастиц и их взаимодействие с биологическими объектами. Таким образом, рассматриваемая в диссертации задача представляется актуальной для современной физической химии супрамолекулярных систем, а предложенный для ее решения подход, несомненно, найдет применение в этой области науки.

Выбор геминальных дикарионных ПАВ, содержащих карбаматный фрагмент, в качестве основного объекта исследования и соединений для модификации липосом представляется вполне обоснованным. Во-первых, разработка новых геминальных ПАВ в настоящее время оказывается одним из основных направлений развития химии амфифильных веществ, что обусловлено низкими значениями ККМ для растворов этих соединений и высокой солюбилизационной ёмкостью соответствующих мицелл. Во-вторых, липосомы и другие везикулярные наноносители представляют хорошо изученную платформу, модификация которой осуществляется именно за счет использования амфифильных молекул-модификаторов, среди которых, помимо геминальных ПАВ, в работе использованы амфифильные пептиды, а также липиды с катионными и кремнийсодержащими фрагментами. Для новых наночастиц, исследованных в данной работе, были получены зависимости свойств частиц от их состава, обнаружены новые закономерности взаимодействия частиц с клетками, а также предложены пути решения нескольких проблем фармакологии и биомедицины,

основанные на использовании исследованных в диссертационной работе наночастиц. Поэтому полученные результаты отличаются новизной и представляют как фундаментальную, так и практическую ценность.

Диссертационная работа Павлова Р.В. изложена на 180 страницах и состоит из введения, трёх глав, заключения, списка использованной литературы (322 ссылки), списка сокращений и приложения.

Во введении представлено обоснование актуальности тематики диссертации, сформулирована цель работы, перечислены аспекты, представляющие практическую и фундаментальную ценность, описана новизна работы.

В первой главе диссертации представлен подробный литературный обзор, рассмотрены современные тенденции и идеи в области исследования катионных ПАВ и везикулярных наночастиц (липосом, порфисом, керасом) для доставки лекарств внутри организма. В первой части обзора представлена информация о влиянии структуры ПАВ на пороги агрегации, термодинамические параметры процессов адсорбции и мицеллообразования, антимикробную активность. Описаны особенности ПАВ геминального типа, рассмотрены основные тенденции процесса разработки новых ПАВ, в частности, новых биоразлагаемых ПАВ. Во второй части обзора описаны супрамолекулярные структуры на основе липидов, прежде всего, везикул, состоящих из одной или нескольких мембран. Среди многообразия липосомальных наносистем, разрабатываемых уже более 50 лет, выделены новейшие разработки и в подробностях описаны методы, используемые в литературе для их модификации. Представлена информация о везикулярных наночастицах следующих поколений, в частности, о порфисомах и керасомах, обладающих уникальными свойствами. В заключительной части литературного обзора обсуждаются пробелы в современной литературе, на частичное заполнение которых направлены исследования Р.В. Павлова, в частности, отмечается лишь небольшое число работ, посвященных дзета-потенциалу липосом и методам модификации липосом, использующим

нековалентные взаимодействия. При этом подавляющее большинство использованной литературы представлено зарубежными источниками, опубликованными в течение последних нескольких лет, что косвенно свидетельствует об актуальности представленных в диссертации результатов.

Во второй главе диссертации описаны объекты и методы исследования. Представлено подробное описание соединений, распределенных по классам (ПАВ, липиды, пептиды, спектральные зонды, лекарственные субстраты и т.д.), использованных в работе, а также схемы синтеза. Описаны способы приготовления наночастиц и многочисленные использованные методы физико-химического анализа: тензиометрия, кондуктометрия, спектрофотометрия, флуориметрия, потенциометрия, динамическое и электрофоретическое рассеяние света, просвечивающая электронная микроскопия. В отдельной части второй главы описаны биологические методы исследования со ссылками на опубликованные работы автора, содержащие подробности использованных методик. Приведенная во второй главе информация показывает, что полученные в диссертационной работе данные достоверны и выводы на их основе обоснованы.

Третья глава диссертации содержит описание полученных результатов и их обсуждение. В начале главы представлены и проанализированы данные по самоорганизации новых катионных карбаматсодержащих геминальных ПАВ, для которых найдены значения порога агрегации и термодинамические параметры мицеллообразования, а также обсуждаются зависимости этих величин от структуры амфифильных соединений. Далее представлены результаты разработки везикулярных наночастиц для различных биомедицинских приложений. Рассмотрены как физико-химические аспекты формирования липосом, так и способы управления их свойствами, в частности, показана возможность модулировать дзета-потенциал частиц путем включения катионных ПАВ и липидов. Представлены две методики введения таргетных пептидов в состав липосом, выполнено сравнение этих методик, и указаны преимущества и недостатки обоих методов. На примере

модификации традиционных липосомальных составов на основе фосфолипида и холестерина продемонстрирована способность катионных ПАВ, исследованных в работе, усиливать проникновение липосом внутрь клеток рака простаты *in vitro* и через гематоэнцефалический барьер *in vivo*. Продемонстрированы доказательства эффективности данных систем доставки лекарств, как в химиотерапии, так и для терапии отравлений фосфорорганическими соединениями. В финальной части третьей главы описано проведенное впервые получение порфисом с использованием порфиринов, выделенных из нефти, а также формирование керасом – везикулярных супрамолекулярных структур, поверхность которых может быть ковалентно сшита для достижения высокой морфологической стабильности.

В заключении сформулированы выводы по каждому из многочисленных направлений выполненной работы. Также приведена краткая сводка о перспективности дальнейшего исследования в этой области.

Результаты, полученные в диссертационной работе, содержат новые подходы к формированию везикулярных наночастиц, используемых для направленной доставки лекарств, вносят вклад в физическую химию супрамолекулярных систем и могут быть интересны широкому кругу исследовательских групп и лабораторий Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова (Москва), Института биоорганической химии им. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН (Москва), Института тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова (Москва), Российского химико-технологического университета им. Д.И. Менделеева (Москва), Института биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН (Москва), Санкт-Петербургского государственного университета (Санкт-Петербург), Химического института им. А.М. Бутлерова (Казань), Института органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН (Екатеринбург) и других.

Материалы диссертации опубликованы в высокорейтинговых профильных зарубежных и отечественных рецензируемых журналах в виде 8 статей (6 статей опубликованы в журналах первого квартиля), а также обсуждались на Всероссийских и Международных конференциях, что отражено в 10 тезисах докладов.

Содержание автореферата полностью соответствует материалу диссертации и полноценно отражает ключевые результаты, на основании которых были сделаны выводы, представленные в заключении работы.

В качестве небольшого замечания можно отметить, что в диссертации сравнительно мало места уделяется поверхностным свойствам растворов исследованных карбаматсодержащих ПАВ. В то же время рисунок 3.2 диссертации свидетельствует о нетривиальной зависимости поверхностного натяжения от концентрации для ПАВ с длинными углеводородными цепями. Этот эффект, по-видимому, объясняется таким же образом, как и полагая зависимость электропроводности от концентрации. Было бы интересно рассмотреть особенности строения поверхностного слоя только на основе данных по поверхностным свойствам, возможно с привлечением других методов исследования поверхности жидкости. Сделанное замечание, однако, никак не сказывается на общей положительной оценке диссертационной работы.

Оценивая диссертационную работу Павлова Р.В., можно сделать вывод, что она соответствует требованиям п. 9-11, 13, 14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (в действующей редакции) по актуальности, новизне, объему, значимости и научному уровню выполненного исследования. Данная диссертация является завершенной научно-квалификационной работой, в которой содержится востребованный вклад в развитие физической химии супрамолекулярных систем, и ее автор, Павлов Раис Валерьевич, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.4. Физическая химия.

Отзыв подготовлен профессором кафедры коллоидной химии СПбГУ, доктором химических наук Носковым Борисом Анатольевичем.

Отзыв обсужден и одобрен на заседании кафедры коллоидной химии СПбГУ 11.05.2023 г., протокол № 43/6/3-02-3.

Заведующий кафедрой коллоидной химии СПбГУ, академик РАН

Русанов Анатолий Иванович

Профессор кафедры коллоидной химии СПбГУ, доктор химических наук

Носков Борис Анатольевич

Подписи заверяю:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет»

Адрес: 199034, Санкт-Петербург, Университетская набережная, д. 7-9.

Телефон (812) 328-97-01

E-mail: spbu@spbu.ru

E-mail: spbu@spbu.ru

E-mail Носкова Б.А. b.noskov@spbu.ru

Телефон: +79052003331

Специальность д.х.н. Носкова Б.А. - 1.4.10. Коллоидная химия