ЗАКЛЮЧЕНИЕ диссертационного совета **24.1.225.01,**
созданного на базе Федерального государственного
бюджетного учреждения науки
«Федеральный исследовательский центр
«Казанский научный центр Российской академии наук»
Министерства науки и высшего образования Российской Федерации
по диссертации на соискание ученой степени кандидата наук

Аттестационное дело №_____

Решение диссертационного совета от 14 июня 2023 г., протокол № 09

о присуждении Павлову Раису Валерьевичу, гражданину Российской Федерации, ученой степени кандидата химических наук.

Диссертация «Супрамолекулярный дизайн наноконтейнеров для внутриклеточной доставки лекарственных веществ методом нековалентной самосборки ПАВ и липидов» по специальности 1.4.4. Физическая химия принята к защите 13 апреля 2023 года, протокол № 04, диссертационным советом 24.1.225.01, созданным на базе Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Федеральный исследовательский центр «Казанский научный центр Российской академии наук» (ФИЦ КазНЦ РАН) Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, 420111, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Лобачевского, д. 2/31, приказ Минобрнауки РФ № 553/нк от 23.05.2018.

Соискатель, **Павлов Раис Валерьевич**, 05.07.1995 года рождения, в 2018 г. окончил Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Казанский (Приволжский) федеральный университет» (ФГАОУ ВО КФУ) по специальности 04.05.01 «Фундаментальная и прикладная химия». В период подготовки диссертации (по настоящее время) соискатель **Павлов Раис Валерьевич** являлся аспирантом очной формы обучения по направлению подготовки 04.06.01 Химические науки, направленность (профиль) подготовки – Физическая химия (02.00.04), в лаборатории высокоорганизованных сред ИОФХ им. А.Е. Арбузова – обособленного структурного подразделения ФИЦ КазНЦ РАН. С

2018 г. по настоящее время Павлов Р.В. работает в должности младшего научного сотрудника в той же лаборатории.

Диссертация выполнена в лаборатории высокоорганизованных сред ИОФХ им. А.Е. Арбузова – обособленного структурного подразделения ФИЦ КазНЦ РАН.

Научный руководитель – кандидат химических наук Гайнанова Гульнара Ахатовна, старший научный сотрудник лаборатории высокоорганизованных сред ИОФХ им. А.Е. Арбузова – обособленного структурного подразделения ФИЦ КазНЦ РАН.

Официальные оппоненты:

доктор химических наук, профессор **Горбачук Валерий Виленович**, профессор кафедры физической химии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Казанский (Приволжский) федеральный университет»,

доктор химических наук, профессор **Горин Дмитрий Александрович,** профессор центра фотоники и фотонных технологий Автономной некоммерческой образовательной организации высшего образования «Сколковский институт науки и технологий»

дали положительные отзывы на диссертацию. В отзывах официальных оппонентов имеются следующие замечания

Горбачук В.В.: 1) в конце литературного обзора желательно было бы дать обобщение литературных данных по влиянию структуры модификатора липосом на их свойства; 2) в работе отсутствуют структурные выводы на основе зависимости величины площади, занимаемой молекулой ПАВ в адсорбционном слое, от структуры ПАВ по аналогии с имеющимися в литературе;

Горин Д.А.: 1) в главе «Обсуждение результатов» нет обоснования выбора длины спейсера для карбаматсодержащих геминальных ПАВ, хотя в литературном обзоре подробно разбирается роль спейсерного фрагмента в проявлении различных видов функциональной активности геминальных ПАВ.

Ведущая организация – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «**Санкт-Петербургский государственный университет**» (СПбГУ) – в своем положительном заключении, подписанном сотрудниками кафедры коллоидной химии СПбГУ академиком РАН, доктором химическим наук Русановым Анатолием Ивановичем и доктором химических наук Носковым Борисом Анатольевичем, отметила в качестве замечания, что в диссертации сравнительно мало места уделяется поверхностным свойствам растворов исследованных карбаматсодержащих ПАВ. Сделанное замечание, однако, никак не сказывается на общей положительной оценке диссертационной работы. Авторы отзыва указали также, что «диссертация Павлова Раиса Валерьевича «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».

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации проводился из числа специалистов, компетентных в соответствующей отрасли науки, а именно в области физической и супрамолекулярной химии, нанотехнологии и биомедицины, особенно в области исследования физико-химических свойств супрамолекулярных агрегатов, образуемых поверхностно-активными веществами и липидами, в том числе мицелл, липосом, обосновывался их публикационной активностью в соответствующих областях и способностью предоставить адекватную профессиональную оценку новизны, практического потенциала, теоретической значимости рассматриваемого диссертационного исследования.

На автореферат диссертации поступило 3 отзыва, все положительные. Отзывы получены от:

1) д.х.н. Водовозовой Е.Л. (Институт биоорганической химии им. акад. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН), *отзыв содержит вопросы о расчётах значений дзета-потенциала из электрофоретической подвижности.*
2) к.х.н. Якимовой Л.С. (Химический институт им. А.М. Бутлерова Казанского (Приволжского) федерального университета), *отзыв содержит вопросы о механизме воздействия ПАВ на мембраны микроорганизмов, о влиянии нефтяных порфиринов на дзета-потенциал липосом и о селективности данных наноконтейнеров по отношению к раковым клеткам.*
3) д.х.н. Верещагиной Я.А. (Химический институт им. А.М. Бутлерова Казанского (Приволжского) федерального университета), *отзыв содержит вопросы о том, были ли осуществлены попытки получить рентгеноструктурные данные о строении новой серии амфифилов, а также об обосновании выбора использованных противораковых препаратов доксорубицина и паклитаксела.*

Соискатель является соавтором 17 статей, из них 8 статей по теме диссертации, которые опубликованы в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России. Работы написаны соискателем в соавторстве с другими исследователями, личный вклад диссертанта заключается в выполнении основной части экспериментальной работы, в анализе литературных данных и обобщении полученных результатов. Наиболее значимые из публикаций соискателя по теме диссертации:

1. **Pavlov, R.** Biomedical potentialities of cationic geminis as modulating agents of liposome in drug delivery across biological barriers and cellular uptake / R.V. Pavlov, G.A. Gaynanova, D.A. Kuznetsova, L.A. Vasileva, I.V. Zueva, A.S. Sapunova, D.N. Buzyurova, V.M. Babaev, A.D. Voloshina, S.S. Lukashenko, I.Kh. Rizvanov, K.A. Petrov, L.Ya. Zakharova, O.G. Sinyashin // International Journal of Pharmaceutics. – 2020. – Vol. 587. – P. 119640.
2. Kashapov, R. Nanocarriers for biomedicine: from lipid formulations to inorganic and hybrid nanoparticles / R. Kashapov, A. Ibragimova, **R. Pavlov**,

D. Gabdrakhmanov, N. Kashapova, E. Burilova, L. Zakharova, O. Sinyashin // International Journal of Molecular Sciences. – 2021. – Vol. 22. – № 13. – P. 7055.

3. Zoughaib, M. Amphiphilic RGD and GHK peptides synergistically enhance liposomal delivery into cancer and endothelial cells / M. Zoughaib, **R.V. Pavlov**, G.A. Gaynanova, R. Garifullin, V.G. Evtugyn, T.I. Abdullin // Materials Advances. – 2021. – Vol. 2. – № 23. – P. 7715-7730.
4. Valeeva, F.G. Introduction of isothiuronium surfactant series: Synthesis, structure-dependent aggregation overview and biological activity / F.G. Valeeva, T.R. Karimova, **R.V. Pavlov**, D.I. Bakhtiyarov, A.S. Sapunova, K.A. Ivshin, O.N. Kataeva, G.A. Gaynanova, V.V. Syakaev, A.D. Voloshina, Sh.K. Latypov, L.Ya. Zakharova // Journal of Molecular Liquids. – 2021. – Vol. 324. – P. 114721.
5. **Pavlov, R.V.** A study involving PC-3 cancer cells and novel carbamate gemini surfactants: Is zeta potential the key to control adhesion to cells? / R.V. Pavlov, G.A. Gaynanova, D.A. Kuznetsov, Ya.A. Ivanov, S.K. Amerkhanova, A.P. Lyubina, A.D. Voloshina, L.Ya. Zakharova // Smart Materials in Medicine. – 2023. – Vol. 4. – P. 123-133.
6. **Pavlov, R.** The formation of morphologically stable lipid nanocarriers for glioma therapy / R. Pavlov, E. Romanova, D. Kuznetsov, A. Lyubina, S. Amerhanova, A. Voloshina, D. Buzyurova, V Babaev, I. Zueva, K. Petrov, S. Lukashenko, G. Gaynanova, L. Zakharova // International Journal of Molecular Sciences. – 2023. – Vol. 24. – № 4. – P. 3632.

Диссертационная работа не содержит недостоверных сведений об опубликованных соискателем работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

1. **Получены** значения критической концентрации мицеллообразования, которые находятся в микромолярном диапазоне для высших гомологов, и

рассчитаны термодинамические параметры самоорганизации новой серии дикатионных п

2. оверхностно-активных веществ (ПАВ), содержащих карбаматные фрагменты в головной группе. Продемонстрировано преимущество карбаматсодержащих ПАВ в солюбилизационной емкости по сравнению с мономерными и геминальными гидроксиэтилированными ПАВ.
3. На основе фосфолипидов и холестерина **получены** липосомы, содержащие ПАВ и амфифильные формы таргетных пептидов, обеспечивающие усиление поглощения клетками рака простаты PC-3 до 240% за счет сочетания электростатических и комплементарных взаимодействий, для которых **продемонстрирована** селективность по отношению к раковым клеткам в сравнении со здоровыми клетками легкого WI-38. Также разработана липосомальная форма пралидоксима хлорида, способная проникать через гематоэнцефалический барьер *in vivo* и реактивировать 27% ингибированной после отравления параоксоном ацетилхолинэстеразы мозга.
4. **Установлена** зависимость дзета-потенциала липосом от состава и природы модифицирующих компонентов. **Показано,** что дзета-потенциал модифицированных липосом прямо пропорционален логарифму концентрации катионного компонента в составе мембраны. **Выявлена** возможность контролировать поглощение липосом клетками рака простаты путём варьирования дзета-потенциала липосом.
5. **Впервые осуществлена** нековалентная модификация липосом порфиринами, выделенными из нефти, спектральные характеристики которых соответствуют коммерческим образцам. Для сформированных порфиринсодержащих липосом продемонстрирована селективность цитотоксического действия доксорубицина гидрохлорида по отношению к клеткам M-HeLa и возможность дистанционного разрушения наноконтейнера под воздействием электромагнитного излучения с последующим высвобождением активной субстанции.
6. **Разработаны** наноконтейнеры на основе кремнийорганического липида, для которых показана морфологическая стабильность и устойчивость к

солюбилизации ПАВ, не свойственная классическим липосомам на основе фосфолипидов, а также возможность применения для терапии глиобластомы.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

установлен характер зависимости дзета-потенциала липосом от их состава, а также продемонстрирована зависимость интенсивности поглощения частиц клетками от дзета-потенциала липосом. Показана применимость метода пост-встраивания амфифильных соединений в липосомы для нековалентной модификации с целью усиления поглощения частиц клетками и получения таргетных свойств. Количественно охарактеризованы значения порога агрегации новой серии ПАВ, для которых также рассчитаны значения свободной энергии мицеллообразования, предельная адсорбция, а также равновесная площадь поверхности, приходящаяся на молекулу ПАВ.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

созданные в ходе работы различные типы наноконтейнеров продемонстрировали перспективность в различных биомедицинских приложениях, таких как таргетная доставка химиотерапевтических препаратов с трехкратным усилением поглощения частиц клетками рака простаты, а также увеличение концентрации антидота при отравлении фосфорорганическими соединениями в мозге вдвое при применении липосомальной формы препарата. Кроме того, предложены альтернативные способы получения известных в литературе наноконтейнеров на основе более доступных компонентов.

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что:

данные, полученные с применением широкого комплекса физико-химических и биологических методов исследования, не противоречат друг другу, взаимно согласованы и соответствуют имеющимся литературным источникам.

Личный вклад соискателя заключается в непосредственном получении или соучастии при получении экспериментальных данных, в анализе актуальной литературы по теме диссертационной работы, в постановке целей

и задач исследования совместно с научным руководителем, в обсуждении и оформлении полученных результатов в виде публикаций и научных докладов, а также в написании текста диссертации и сделанных по работе выводов.

В ходе заседания критических замечаний высказано не было. Соискатель аргументированно ответил на все заданные вопросы.

На заседании 14 июня 2023 года диссертационный совет принял решение присудить Павлову Раису Валерьевичу ученую степень кандидата химических наук за вклад в создание физико-химической основы для решения актуальной проблемы по разработке новых поколений наноконтейнеров и повышению эффективности фармакологических препаратов, заключающийся в установлении корреляции между физико-химическими параметрами наноносителей и их взаимодействием с биообъектами, а также в количественной оценке и применении новой серии карбаматсодержащих геминальных ПАВ для создания перспективных систем доставки лекарств.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 21 человек, из них 8 докторов наук по специальности 1.4.4. Физическая химия, участвовавших в заседании, из 25 человек, входящих в состав совета, проголосовали за – 21, против – нет, недействительных бюллетеней – нет.

Председатель совета
академик РАН Синяшин Олег Герольдович

Ученый секретарь совета
к.х.н. Торопчина Асия Васильевна

14.06.2023