

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 24 декабря 2021 г., протокол № 39

о присуждении Разуваевой Юлии Сергеевне, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата химических наук.

Диссертация «Супрамолекулярные системы на основе каликс[4]резорцинов и ионных ПАВ: межмолекулярные взаимодействия, самоорганизация и функциональная активность» по специальности 1.4.4. Физическая химия принята к защите 21 октября 2021 года, протокол № 27, 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, **Разуваева Юлия Сергеевна**, 26.01.1994 года рождения, в 2017 г. окончила магистратуру ФГБОУ ВО «Казанский национальный исследовательский технологический университет» по направлению 18.04.02 «Энерго- и ресурсосберегающие процессы в химической технологии, нефтехимии и биотехнологии». С 2017 по 2021 год обучалась в очной аспирантуре ФГБОУ ВО «Казанский национальный исследовательский технологический университет» по направлению подготовки 04.06.01 Химические науки, направленность (профиль) подготовки Физическая химия. В настоящее время Разуваева Ю.С. работает в должности младшего научного сотрудника лаборатории высокоорганизованных сред ИОФХ им. А.Е. Арбузова – обособленного структурного подразделения ФИЦ КазНЦ РАН.

Диссертация выполнена на кафедре органической химии ФГБОУ ВО «Казанский национальный исследовательский технологический университет».

Научный руководитель – кандидат химических наук Кашапов Руслан Равилевич, старший научный сотрудник лаборатории высокоорганизованных сред ИОФХ им. А.Е. Арбузова – обособленного структурного подразделения ФИЦ КазНЦ РАН, доцент кафедры органической химии ФГБОУ ВО «Казанский национальный исследовательский технологический университет».

Официальные оппоненты:

Антина Елена Владимировна, доктор химических наук (специальность 02.00.04 – Физическая химия), главный научный сотрудник лаборатории 1-7. Физическая химия растворов макроциклических соединений, Институт химии растворов им. Г.А. Крестова РАН;

Миронова Диана Александровна, кандидат химических наук (специальность 02.00.04 – Физическая химия), доцент кафедры органической и медицинской химии Химического института им. А.М. Бутлерова, Казанский (Приволжский) федеральный университет;

дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация – Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт физической химии и электрохимии им. А.Н. Фрумкина Российской академии наук (г. Москва), в своем положительном заключении, составленном доктором химических наук, ведущим научным сотрудником Калининой Марией Александровной, указали, что диссертационная работа Разуваевой Ю.С. «по актуальности, новизне, объему и научному уровню выполненного исследования ... 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».

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается общностью тематики исследования по диссертационной работе и областью научных интересов как ведущей организации, так и официальных оппонентов, являющихся ведущими специалистами в области физической химии и химии супрамолекулярных систем.

На автореферат диссертации поступило **2** отзыва, оба положительные. Отзывы получены от:

- к.х.н. Делягиной Е.С. (Ивановский государственный университет), *отзыв содержит вопрос о количестве молекул лекарственных соединений, включенных в агрегаты и замечание о представлении профилей высвобождения лекарственных соединений на рис. 4.*
- к.х.н. Быкова А.Г. и д.х.н. Носкова Б.А. (Санкт-Петербургский государственный университет), *отзыв содержит вопрос о причине избирательной цитотоксичности и противоопухолевой активности смесей.*

Соискатель имеет 10 опубликованных работ, из них по теме диссертации – 8 статей, опубликованных в рецензируемых научных изданиях, входящих в перечень журналов, индексируемых в международной информационно-аналитической системе научного цитирования Web of Science. Общий объем опубликованных по теме диссертации работ составляет 89 стр. 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. Диссертационная работа не содержит недостоверных сведений об опубликованных соискателем работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации.

Наиболее значимые работы соискателя:

1. Kashapov, R.R. N-methyl-D-glucaminocalix[4]resorcinol and its complexes with N-hexadecyl-N'-methyl viologen: Self-assembly and encapsulation activities / R.R. Kashapov, **Y.S. Razuvayeva**, A.Y. Ziganshina, R.K. Mukhitova, L.Y. Zakharova // Colloids Surfaces A Physicochem. Eng. Asp. — 2019. — V. 583. — P. 124033.

2. **Razuvayeva, Y.** Calixarene-based pure and mixed assemblies for biomedical applications / Y. Razuvayeva, R. Kashapov, L. Zakharova // *Supramol. Chem.* — 2020. — V. 32, N. 3. — P. 178–206.
3. Kashapov, R. Supraamphiphilic systems based on metallosurfactant and calix[4]resorcinol: self-assembly and drug delivery potential / R. Kashapov, **Y. Razuvayeva**, A. Ziganshina, T. Sergeeva, S. Lukashenko, A. Sapunova, A. Voloshina, N. Kashapova, I. Nizameev, V. Salnikov, S. Ziganshina, B. Gareev, L. Zakharova // *Inorg. Chem.* — 2020. — V. 59, N. 24. — P. 18276–18286.
4. Kashapov, R.R. Design of N-methyl-D-glucamine-based resorcin[4]arene nanoparticles for enhanced apoptosis effects / R.R. Kashapov, **Y.S. Razuvayeva**, A.Y. Ziganshina, R.K. Mukhi-tova, A.S. Sapunova, A.D. Voloshina, I.R. Nizameev, M.K. Kadirov, L.Y. Zakharova // *Mol. Pharm.* — 2020. — V. 17, N. 1. — P. 40–49.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

- Изучены каликс[4]резорцины, модифицированные по верхнему ободу N-метил-D-глюкаминовыми и виологеновыми фрагментами, а также отличающиеся липофильностью и геометрией заместителей нижнего обода. **Показано** снижение концентрационного порога агрегации и повышение солюбилизационной способности по отношению к гидрофобным веществам с увеличением длины алкильных заместителей на нижнем ободу: каликс[4]резорцины с n-пентильными, n-гексильными и этилсульфонатными фрагментами формируют в растворе агрегаты по типу «голова к хвосту», а для макроциклов с длинными алкильными заместителями (8-12 атомов углерода) наблюдается образование мицеллярных или везикулярных агрегатов. Для виологеновых каликс[4]резорцинов **продемонстрирована** повышенная способность к агрегации по сравнению с аналогичными ПАВ.
- Определены агрегационные характеристики бинарных систем каликс[4]резорцин–ПАВ. **Обнаружено** снижение значений критических концентраций агрегации (ККА) для смешанных систем этилсульфонатный каликс[4]резорцин–катионное ПАВ по сравнению с индивидуальными

компонентами. Впервые **показано**, что присутствие анионного ПАВ додецилсульфата натрия усиливает агрегацию виологеновых каликс[4]резорцинов с н-гексильными и н-октильными группами на нижнем ободе и практически не влияет на ККА макроциклов с более длинными алкильными заместителями.

- Впервые **исследовано** взаимодействие сульфонатных каликс[4]резорцинов с металлоПАВ, представляющим собой комплекс нитрата лантана (III) и двух молекул диазобициклооктана с гексадецильными группами. Изложены доказательства совместной агрегации данных компонентов в водной среде и определены оптимальные составы композиций макроцикл–металлоПАВ для инкапсуляции противоопухолевого препарата цисплатина.

- **Охарактеризована** солубилизационная способность и биологическая активность каликс[4]резорцинов, модифицированных N-метил-D-глюкаминовыми и виологеновыми фрагментами, и их смешанных композиций с ПАВ. **Определена** солубилизирующая способность по отношению к гидрофобным (судан I, рутин и кверцетин) и гидрофильным (родамин Б и доксорубин гидрохлорид) субстратам.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

- **доказаны** положения, вносящие вклад в расширение представлений об агрегационных, солубилизационных и биологических свойствах амфифильных каликс[4]резорцинов. В ряду исследованных каликс[4]резорцинов установлено возрастание агрегационной активности и солубилизационной емкости с увеличением длины алкильных радикалов на нижнем ободе;

- **установлено**, что агрегационное поведение и солубилизационная емкость и биологическая активность смешанных композиций на основе противоположно заряженных каликс[4]резорцинов и ПАВ определяется химической природой и соотношением компонентов. Показано, что значения ККА макроциклов существенно снижаются при добавлении ПАВ, длина алкильных радикалов которого отличается от алкильных заместителей каликс[4]резорцинов на четыре и более метиленовые группы, и практически

не изменяются в случае компонентов с близкой длиной алкильных заместителей.

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

показана низкая цитотоксическая активность композиций на основе каликс[4]резорцинов в отношении нормальных клеток. **Обнаружено** повышение противоопухолевой активности цисплатина и доксорубицина при их инкапсуляции в агрегаты на основе каликс[4]резорцинов, что обуславливает их потенциал в качестве наноконтейнеров для противоопухолевых лекарств.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

достоверность результатов подтверждается тем, что они основаны на экспериментальных данных, полученных с применением большого количества физико-химических методов исследования. Результаты, полученные разными методами, не противоречат друг другу, взаимно согласованы и соответствуют имеющимся литературным данным. Интерпретация экспериментальных данных проведена в рамках современных научных представлений.

Личный вклад соискателя заключается в проведении анализа литературных данных, выполнении экспериментальной части работы, анализе и обработке данных физико-химических методов исследования. Соискатель принимал участие в постановке задачи и разработке плана исследований, формулировании выводов, а также подготовке публикаций по теме диссертационной работы.

В ходе защиты Разуваева Ю.С. исчерпывающе ответила на вопросы, заданные в ходе заседания диссертационного совета. В частности, на критические замечания, касающиеся необходимости использования виологеновых каликс[4]резорцинов при наличии более простого аналога в виде ПАВ, была приведена аргументация о значительном снижении токсичности виологеновых фрагментов благодаря их предорганизации на макроциклическом каркасе.

На заседании 24 декабря 2021 года диссертационный совет принял

решение присудить Разуваевой Юлии Сергеевне ученую степень кандидата химических наук за решение научной задачи, заключающейся в получении и описании физико-химических свойств функциональных наноконтейнеров на основе амфифильных каликс[4]резорцинов, имеющей принципиальное значение для развития физической химии супрамолекулярных систем на основе макроциклов.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 18 человек, из них 7 докторов наук по специальности 1.4.4. Физическая химия, участвовавших в заседании, из 26 человек, входящих в состав совета, проголосовали за – 18, против – нет, недействительных бюллетеней – нет.

Председатель

диссертационного совета,
академик

Синяшин Олег Герольдович

Ученый секретарь диссертационного совета,
кандидат химических наук

Торопчина Асия Васильевна

24.12.2021