

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 31 января 2024 г., протокол № 2

о присуждении Васильевой Лейсан Альбертовне, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата химических наук.

Диссертация «Липидные наноконтейнеры, модифицированные монокатионными фосфониевыми и дикатионными аммониевыми ПАВ с карбаматными фрагментами: физико-химические свойства и функциональная активность» по специальности 1.4.4. Физическая химия принята к защите 28 ноября 2023 года, протокол № 26, 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, **Васильева Лейсан Альбертовна**, 22.06.1996 года рождения, в 2020 г. окончила магистратуру Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский национальный исследовательский технологический университет» по направлению 18.04.01 «Химическая технология», направленность «Химия и технология биологически активных соединений в медицине и фармации». В период подготовки диссертации и по настоящее время соискатель **Васильева Лейсан Альбертовна** является младшим научным сотрудником лаборатории

высокоорганизованных сред ИОФХ им. А.Е. Арбузова – обособленного структурного подразделения ФИЦ КазНЦ РАН.

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, доцент **Шилова Светлана Владимировна**, профессор кафедры физической и коллоидной химии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский национальный исследовательский технологический университет»,

кандидат химических наук **Поповецкий Павел Сергеевич**, старший научный сотрудник, заведующий лабораторией химии экстракционных процессов Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института неорганической химии им. А.В. Николаева Сибирского отделения Российской академии наук

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

Шилова С.В.: *1) В диссертационной работе отсутствует описание обоснованности сравнения свойств дикатионных геминальных ПАВ с монокатионными амфифилами.*

Поповецкий П.С.: *1) Для метода динамического и электрофоретического рассеяния света необходимо было привести больше деталей в экспериментальной части;*

2) Недостаточно обоснованы выводы о хорошей сходимости результатов при определении ККМ геминальных ПАВ различными методами;

3) В диссертации присутствуют спорные утверждения, касаемые свойств ПАВ, а также терминологические и стилистические ошибки.

Ведущая организация – Федеральное государственное бюджетное учреждение науки **Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук (ИОХ РАН)** – в своем положительном заключении, подписанном заведующим лабораторией супрамолекулярной химии (№2), профессором РАН, доктором химическим наук Вацадзе Сергеем Зурабовичем, отметила в качестве замечаний, что 1) в диссертации недостаточно обсуждены такие параметры, как минимальная поверхность в расчете на молекулу ПАВ и цитотоксичность липосом по отношению к нормальной клеточной линии, а также 2) встречаются редакторские и стилистические ошибки. Отмеченные выше замечания не являются принципиальными и не затрагивают существа сформулированных выводов. Автор отзыва указал также, что по актуальности, объему выполненных исследований, новизне полученных результатов, методам исследования, практической значимости, обоснованности сделанных выводов и уровню выполненного исследования диссертация 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), а ее автор, Васильева Лейсан Альбертовна, заслуживает присуждения ей ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.4. Физическая химия.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации проводился из числа специалистов, компетентных в области физической и супрамолекулярной химии, особенно в области исследования физико-химических свойств супрамолекулярных агрегатов, образуемых поверхностно-активными веществами, обосновывался их публикационной активностью в рамках данной тематики и способностью предоставить профессиональную оценку новизны, практической и теоретической значимости рассматриваемой диссертационной работы.

На автореферат диссертации поступило 4 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 вопрос о влиянии ионной силы физиологического раствора на процесс высвобождения субстратов из липидных наноконтейнеров;*

2) д.х.н., профессора Пахомова П.М. (Тверской государственный университет), *отзыв содержит вопрос о причине смены неионного ПАВ Бридж®35 на Твин®20 при переходе от смешанных мицеллярных систем к трансферсомам;*

3) д.х.н., профессора Носкова Б.А. (Институт химии, Санкт-Петербургский государственный университет), *отзыв содержит вопросы о механизме диффузии лекарственных веществ из липидных наноконтейнеров;*

4) к.ф.-м.н. Башкирова П.В. (Научно-исследовательский институт системной биологии и медицины Роспотребнадзора), *отзыв содержит вопрос о целесообразности обработки зависимостей высвобождения препаратов из наноконтейнеров по моделям Хигучи, Корсмейера-Пеппаса, первого порядка, и сделанных на их основе выводах.*

Соискатель является соавтором 21 статьи, из них 10 статей по теме диссертации, которые опубликованы в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки РФ. 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. Kuznetsova, D.A. Mitochondria-targeted cationic liposomes modified with alkyltriphenylphosphonium bromides loaded with hydrophilic drugs: preparation, cytotoxicity and colocalization assay / D.A. Kuznetsova, G.A. Gaynanova, **L.A. Vasileva**, G.V. Sibgatullina, D.V. Samigullin, A.S. Sapunova, A.D. Voloshina, I.V.

Galkina, K.A. Petrov, L.Ya. Zakharova // Journal of Materials Chemistry B. – 2019. – Vol. 7. – № 46. – P. 7351-7362. <https://doi.org/10.1039/C9TB01853K>.

2. Gaynanova, G. Self-assembling drug formulations with tunable permeability and biodegradability / G. Gaynanova, **L. Vasileva**, R. Kashapov, D. Kuznetsova, R. Kushnazarova, A. Tyryshkina, E. Vasilieva, K. Petrov, L. Zakharova, O. Sinyashin // *Molecules*. – 2021. – Vol. 26. – № 22. – P. 6786. <https://doi.org/10.3390/molecules26226786>.

3. Kuznetsova, D.A. Comparative study of cationic liposomes modified with triphenylphosphonium and imidazolium surfactants for mitochondrial delivery / D.A. Kuznetsova, **L.A. Vasileva**, G.A. Gaynanova, R.V. Pavlov, A.S. Sapunova, A.D. Voloshina, G.V. Sibgatullina, D.V. Samigullin, K.A. Petrov, L.Y. Zakharova, O.G. Sinyashin // *Journal of Molecular Liquids*. – 2021. – Vol. 330. – P. 115703. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2021.115703>.

4. **Vasileva, L.** Transdermal delivery of 2-PAM as a tool to increase the effectiveness of traditional treatment of organophosphate poisoning / L. Vasileva, G. Gaynanova, I. Zueva, A. Lyubina, S. Amerhanova, D. Buzyurova, V. Babaev, A. Voloshina, K. Petrov, L. Zakharova // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2022. – Vol. 23. – № 23. – P. 14992. <https://doi.org/10.3390/ijms232314992>.

5. Zakharova, L. Recent nanoscale carriers for therapy of Alzheimer's disease: Current strategies and perspectives / L. Zakharova, G. Gaynanova, E. Vasilieva, **L. Vasileva**, R. Pavlov, R. Kashapov, K. Petrov, O. Sinyashin // *Current Medicinal Chemistry*. – 2023. – Vol. 30. – № 33. – P. 3743-3774. <https://doi.org/10.2174/0929867330666221115103513>.

6. **Vasileva, L.** Mitochondria-targeted delivery strategy of dual-loaded liposomes for Alzheimer's disease therapy / L. Vasileva, G. Gaynanova, F. Valeeva, G. Belyaev, I. Zueva, K. Bushmeleva, G. Sibgatullina, D. Samigullin, A. Vyshtakalyuk, K. Petrov, L. Zakharova, O. Sinyashin // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2023. – Vol. 24. – № 13. – P. 10494. <https://doi.org/10.3390/ijms241310494>.

7. **Vasileva, L.** Synthesis, properties, and biomedical application of dicationic gemini surfactants with dodecane spacer and carbamate fragments / L. Vasileva, G. Gaynanova, F. Valeeva, E. Romanova, R. Pavlov, D. Kuznetsov, G. Belyaev, I. Zueva, A. Lyubina, A. Voloshina, K. Petrov, L. Zakharova // International Journal of Molecular Sciences. – 2023. – Vol. 24. – № 15. – P. 12312. <https://doi.org/10.3390/ijms241512312>.

8. **Vasileva, L.A.** Mitochondria-targeted lipid nanoparticles loaded with rotenone as a new approach for the treatment of oncological diseases / L.A. Vasileva, G.A. Gaynanova, D.A. Kuznetsova, F.G. Valeeva, A.P. Lyubina, S.K. Amerhanova, A.D. Voloshina, G.V. Sibgatullina, D.V. Samigullin, K.A. Petrov, L.Ya. Zakharova // Molecules. – 2023. – Vol. 28. – № 20. – P. 7229. <https://doi.org/10.3390/molecules28207229>.

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. **Сформированы** смешанные мицеллярные композиции на основе **гексадецилтрифенилфосфоний бромид** и неионного ПАВ **Бридж®35** при варьировании мольной доли компонентов. Для смешанных систем показано **снижение порогов агрегации** с сохранением **высокой солюбилизующей способности** по отношению к Оранж ОТ и индометацину.

2. **Показано**, что увеличение длины гидрофобного радикала дикатионных карбаматсодержащих геминальных ПАВ с додекановым спейсерным фрагментом приводит к **снижению порогов агрегации** и **увеличению солюбилизующей способности**. Для децильного гомолога продемонстрирована наиболее высокая активность в отношении **резистентных штаммов** бактерий, превосходящая коммерческие препараты.

3. **Установлена** оптимальная концентрация амфифилов для нековалентной модификации липосом и **определено** влияние различных **соотношений липид/ПАВ** на физико-химические характеристики наноконтейнеров. **Показано**, что **высвобождение** субстратов из наноконтейнеров осуществляется посредством **диффузии**, за исключением процесса высвобождения **ротенона**, при котором наблюдается **смешанный механизм**, включающий диффузию субстрата и дестабилизацию липидного бислоя.

4. **Получены** ультрадеформируемые липосомы (**трансферсомы**) для трансдермального лечения острого отравления **фосфорорганическими соединениями**. **Впервые** показано, что при **трансдермальной** доставке прапидоксима хлорида совместно с внутривенным введением антитота повышается **выживаемость** крыс, отравленных параоксоном, с **55% до 90%**.

5. **Получены** новые липосомы, модифицированные **фосфониевыми ПАВ**, для доставки **доксорубина гидрохлорида** и блокатора окислительного фосфорилирования **ротенона**. Установлено **увеличение цитотоксичности** митохондриального яда в 40 раз и **индекса селективности** ($SI_{\text{Chang liver/HuTu 80}}$) до 307 при переходе от свободной к **липосомальной форме ротенона**.

6. **Сформированы** липосомы, нековалентно модифицированные тетрадецильным гомологом **монокатионных фосфониевых** и **дикатионными аммониевыми ПАВ** с карбаматными фрагментами, с **двойной загрузкой** α -токоферола и донепезила гидрохлорида для терапии болезни **Альцгеймера** у трансгенных мышей. Показано, что модификация липосом **фосфониевыми** и **аммониевыми ПАВ** приводит к **увеличению индекса предпочтения** в тесте «Распознавание нового объекта» на **14% и 23%** соответственно, по сравнению с группой трансгенных мышей, не получавшей лечения.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

получены результаты, которые расширяют базу данных по значениям

порогов агрегации, солубилизационной емкости и антимикробной активности индивидуальных и смешанных композиций на основе катионных ПАВ, включая закономерности изменения этих параметров при варьировании структуры и соотношения ПАВ.

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

установленные корреляции «структура-свойство» для монокатионных фосфониевых и дикатионных карбаматсодержащих аммониевых амфифилов могут быть использованы для решения прикладных задач, включающих направленный синтез катионных ПАВ и формирование смешанных композиций с оптимальным балансом между функциональной активностью и токсичностью, а также для получения новых поколений наноконтейнеров, в которых ПАВ играют роль не только агентов, придающих положительный заряд, но и лигандов, обладающих либо нацеливающими свойствами, либо терапевтическим действием.

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что:

данные, полученные с применением широкого комплекса физико-химических, биологических методов исследования, а также статистических и математических инструментов анализа результатов, интерпретированы в рамках современных теоретических представлений, не противоречат имеющимся литературным данным, опубликованы в рецензируемых журналах.

Личный вклад соискателя заключается в анализе литературных данных по теме диссертационной работы, участии в постановке задач, разработке плана исследования, выполнении основной части экспериментальной работы, обработке, анализе и визуализации результатов физико-химических исследований, анализе результатов биологических экспериментов, в подготовке экспериментального материала к публикации в периодических изданиях, 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 31 января 2024 года диссертационный совет принял решение присудить Васильевой Лейсан Альбертовне ученую степень кандидата химических наук за вклад в создание физико-химической основы для решения актуальных задач биомедицинского профиля путем формирования липидных наноконтейнеров, модифицированных амфифильными молекулами, заключающийся в установлении корреляции между физико-химическими характеристиками наноносителей и их взаимодействием с различными биологическими барьерами.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве **17** человек, из них **6** докторов наук по специальности 1.4.4. Физическая химия, участвовавших в заседании, из 24 человек, входящих в состав совета, проголосовали за – **17**, против – **нет**, недействительных бюллетеней – **нет**.

Председатель
диссертационного совета,
академик РАН

Олег Герольдович Синяшин

Ученый секретарь
диссертационного совета,
кандидат химических наук

Асия Васильевна Торопчина

31.01.2024