

Отзыв

официального оппонента на диссертационную работу Букреевой Татьяны Владимировны «Управление структурой и свойствами капсул и частиц «ядро-оболочка» на основе полиэлектролитов при их коллоидно-химическом синтезе», представленную на соискание ученой степени доктора химических наук по специальности 02.00.11 – коллоидная химия

Тема диссертации Т.В. Букреевой является весьма актуальной, так как управление свойствами микро- и наносистем при их получении с конструированием на наноуровне представляет собой комплексную задачу, важную как с фундаментальной, так и с прикладной точек зрения. Именно такие системы высокоперспективны в качестве средств доставки лекарств, а для этого необходимы разработка стратегии их получения и обеспечение их устойчивости в широком диапазоне условий. Решению этих проблем и посвящена диссертационная работа Т.В. Букреевой, цель которой заключалась в обосновании и реализации коллоидно-химических подходов к созданию новых типов устойчивых полиэлектролитных и комбинированных систем – капсул и частиц «ядро-оболочка» – с управляемыми структурой и свойствами. Развитие метода послойной адсорбции полиэлектролитов, его комбинация с технологиями самосборки дифильных молекул и наночастиц, а также синтеза наночастиц, осуществленные в работе, открывают широкие возможности разработки новых материалов с заданными свойствами.

Диссертация Т.В. Букреевой состоит из введения, трех глав и выводов, содержит 233 страницы, 76 рисунков, 5 таблиц и 307 ссылок на использованную литературу.

Первая глава посвящена созданию капсул на основе принципов формирования многослойных пленок, в частности, во-первых, рассмотрен метод послойной адсорбции для создания полиэлектролитных капсул с регулируемой биodeградацией, во-вторых, разработаны подходы,

сочетающие послойную сборку с самоорганизацией молекул ПАВ или наночастиц на границе раздела жидких фаз. Следует подчеркнуть, что при этом была решена непростая задача сохранения агрегативной устойчивости капсул с оболочками, комбинирующими различные полиэлектролитные бислои, а также эмульсионных капсул, формируемых нанесением полиэлектролитов на стабилизированные капли жидкой дисперсной фазы.

Во второй главе описано проведение модификации многослойных полиэлектролитных капсул для их управляемого перемещения и дистанционного вскрытия оболочек, используя для этого магнитные и плазмонно-резонансные наночастицы и красители. Проблема эффективности лазерного воздействия связана с оптическими свойствами системы, которые, в свою очередь, определяются количеством и взаимным расположением плазмонно-резонансных наночастиц. Возможность регулируемой адсорбции наночастиц, продемонстрированная в работе, приводит к расширению использования этого подхода для создания управляемых капсул. Кроме того, несомненным достижением этой части работы является разработка синтезов наночастиц серебра и магнитных оксидов железа непосредственно на оболочке капсул. Этот подход позволяет создавать нанокompозитные функциональные системы, для которых регулировка количества, структуры и взаимного расположения наночастиц осуществляется непосредственно на стадии их получения.

Третья глава диссертации посвящена созданию систем «ядро-оболочка» из неорганических пористых микрочастиц и полиэлектролитов для интраназальной доставки лекарств. При этом определены закономерности включения и высвобождения веществ из контейнеров на основе неорганических наноструктурированных частиц, исследована взаимосвязь механизма формирования пористых субмикро- и микрочастиц ватерита с эффективностью их загрузки функциональными соединениями. Основным достижением этой части работы можно считать ее логическую целостность: дано обоснование состава и структуры контейнеров для

доставки лекарственных веществ в мозг посредством интраназального введения, экспериментально осуществлено их создание, и затем подтверждена эффективность их действия в результате *in vivo*-тестов на лабораторных животных.

В целом можно заключить, что работа обобщает результаты фундаментальных исследований дисперсий на основе полиэлектролитных систем. Установленные в работе закономерности формирования устойчивых полиэлектролитных и комбинированных систем – капсул и частиц «ядро-оболочка», установление связи между составом и условиями формирования таких систем и их структурой и свойствами важны для решения целого ряда научных и прикладных задач, включая проектирование и создание новых средств доставки лекарств.

В работе впервые было реализовано следующее:

1. Новый способ управления биodeградацией многослойных оболочек микрокапсул за счет различного порядка нанесения биоразлагаемых и небiorазлагаемых бислоев полиэлектролитов методом послойной адсорбции.

2. Оригинальные подходы для создания эмульсионных капсул с помощью самосборки слоя амфифильных молекул или частично гидрофобизованных наночастиц анатаза на границе раздела жидких фаз с последующей послойной адсорбцией полиэлектролитов.

3. Стратегия модификации полиэлектролитных капсул для разрушения их оболочек воздействием лазера с длиной волны в полосе прозрачности биотканей, которая заключается в регулировке агрегации плазмонно-резонансных наночастиц в составе полиэлектролитных оболочек.

4. *In situ*-синтез магнитных наночастиц методом химической конденсации двух- и трехвалентного железа на оболочках полиэлектролитных капсул. Для получения нанокомпозитных полиэлектролитных капсул с использованием *in situ*-синтеза наночастиц

серебра реакцией серебряного зеркала определено влияние условий процесса на структуру оболочек.

5. Конструирование микроконтейнеров из неорганических пористых частиц и полиэлектролитной оболочки для эффективной доставки лекарственных веществ в мозг посредством интраназального введения, определение закономерностей загрузки и высвобождения ряда лекарственных веществ для таких контейнеров.

Результаты работы имеют неоспоримую прикладную значимость в области биомедицины для повышения эффективности медицинских препаратов. В частности, разработанные подходы к формированию полиэлектролитных капсул с регулируемой биодegradацией и возможностью дистанционного вскрытия под действием длинноволнового лазерного излучения открывают широкие перспективы создания новых систем доставки лекарств с контролируемым высвобождением содержимого. Капсулы, модифицированные магнитными наночастицами, представляют интерес для разработок носителей с управляемым манипулированием и детекцией с помощью магнитного поля. Эмульсионные капсулы являются перспективными средствами доставки гидрофобных лекарств, которые не могут быть введены в кровяное русло в свободном виде. Высокую практическую значимость имеют результаты по конструированию носителей лекарств для интраназальной доставки – способа введения, альтернативного традиционным и интенсивно развивающегося в последнее время во всем мире.

Достоверность полученных результатов несомненна и обусловлена их воспроизводимостью и согласованностью, применением в работе комплекса современных взаимодополняющих методов исследования с использованием оборудования, сертифицированного в соответствии с

международными стандартами. Выводы по диссертации обоснованы и не вызывают сомнений.

Результаты диссертационной работы прошли широкую апробацию – они представлены на авторитетных российских и международных конференциях, по теме диссертации опубликовано 40 статей в журналах, рекомендуемых ВАК, получено 2 патента.

К работе имеются некоторые замечания:

1. При описании результатов, демонстрирующих разрушение оболочек полиэлектролитных капсул под действием ферментов, на стр. 19 автор пишет, что «средний диаметр капсул снижается... благодаря перестройке полимерной оболочки в результате разрушения некоторой части полипептидов». При этом формирование внутреннего бислоя оболочки из комплекса небiorазлагаемых полиэлектролитов замедляет разрушение капсул существеннее, чем двукратное увеличение толщины оболочки (рис. 8). Уместно было бы описать предполагаемый механизм наблюдаемого эффекта.

2. В начале раздела 1.3 отмечено, что нанесение полиэлектролитных слоев на оболочку из наночастиц на каплях дисперсной фазы эмульсии Пикеринга имеет целью повышение механической устойчивости таких систем, а также придание стенкам капсул дополнительной эластичности. Кроме того, нанесенные полимерные слои могут регулировать процесс высвобождения инкапсулированных функциональных соединений через поры, остающиеся между частицами оболочки (стр. 46). Автору удалось нанести на капли эмульсии Пикеринга, стабилизированные наночастицами анатаза, полиэлектролитные слои, однако вышеуказанных свойств в работе не продемонстрировано.

3. В разделах 2.1 и 2.2 диссертации, посвященных включению наночастиц металлов и оксидов металлов в состав полиэлектролитных

оболочек капсул с помощью адсорбции и *in situ*-синтеза, отсутствуют данные о дзета-потенциале созданных систем. А между тем дзета-потенциал является важнейшей характеристикой дисперсных систем, на основании его величины можно было бы судить об устойчивости к агрегации полученных нанокompозитных капсул.

4. В главе 3 высвобождение лекарственных препаратов, загруженных в микроконтейнеры на основе неорганических пористых частиц, исследовано в статических условиях закрытой системы, а в качестве сред использована в основном вода и физиологический раствор NaCl. Для плохо растворимого в воде лоперамида взят даже водно-этанольный раствор. Эти условия далеки от реальных в организме (за исключением белковой среды физиологической концентрации на стр. 159-160). Следует рекомендовать автору использовать условия, более подходящие для моделирования биомедицинских систем.

Сделанные замечания не влияют на общую высокую оценку диссертационной работы.

Автореферат полностью отражает содержание диссертации и дает представление о научной новизне и значимости работы. Результаты исследований и сделанные выводы могут быть рекомендованы к использованию в научных и образовательных организациях и подразделениях, занимающихся разработкой и исследованием дисперсных систем, ориентированных на биомедицинское применение.

Диссертация Т.В. Букреевой представляет собой завершённую научно-квалификационную работу в актуальном направлении коллоидной химии, заключающемся в управлении свойствами наноструктурированных дисперсных систем, а также вносит заметный вклад в области физической и макромолекулярной химии. Диссертационная работа по актуальности, научной новизне, объёму, фундаментальной и практической значимости соответствует всем требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ, а ее

автор, Букреева Татьяна Владимировна, заслуживает присуждения ученой степени доктора химических наук по специальности 02.00.11 – коллоидная химия.

Официальный оппонент
главный научный сотрудник
лаборатории полимеров для биологии
ИБХ РАН,
доктор химических наук

В.П. Zubov

20.09.2021

Зубов Виталий Павлович
профессор, доктор химических наук
Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт
биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и
Ю.А. Овчинникова Российской академии наук
117997, Москва, ГСП-7, ул. Миклухо-Маклая, д. 16/10
Тел.: +7(495)335-10-11
E-mail: zubov@ibch.ru

Подпись официального оппонента В.П. Зубова заверяю

В.А. Олейников ДФМН

УЧЕНЫЙ СЕКРЕТАРЬ
ИБХ РАН

