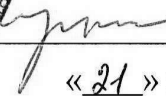


«УТВЕРЖДАЮ»

Первый проректор федерального
государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего
образования «Волгоградский
государственный технический
университет» – член-корреспондент РАН,
доктор технических наук



 Кузьмин С.В.
«21» ноября 2025 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный технический университет» на диссертационную работу Миргалеева Григория Маратовича «Многофункциональные системы доставки ряда лекарственных веществ на основе полиэлектrolитных комплексов хитозана», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.10. Коллоидная химия

Актуальность темы исследования

Использование полимерных композиций на основе полиэлектrolитных комплексов является одним из перспективных направлений в разработке новых форм доставки лекарственных веществ. Структура и свойства комплексов противоположно заряженных полиэлектrolитов могут регулироваться различными способами – путем изменения молекулярной массы полиэлектrolитов, степени их ионизации, введения функциональных групп в основную цепь, что открывает широкие перспективы для создания новых типов полимерных носителей, адаптированных под конкретные терапевтические задачи.

Особое внимание привлекают полиэлектролитные комплексы на основе полисахаридов, благодаря их высокой биосовместимости, биodeградируемости, сорбционной способности, широкому спектру биоактивных свойств. Важным преимуществом комплексов полисахаридов является возможность разрабатывать на их основе системы доставки лекарственных веществ различной надмолекулярной организации: нано- и микрокапсулы, сферогели, наночастицы, пленки и т.д. Эти характеристики делают полиэлектролитные комплексы полисахарида хитозана привлекательными для решения проблем контролируемого транспорта и целевого воздействия лекарственных веществ на организм человека.

Однако с точки зрения коллоидной химии в получении таких multifunctional полимерных систем доставки существует ряд нерешенных проблем, которые ограничивают их применение при разработке новых и усовершенствовании имеющихся лекарственных форм. Среди таких проблем можно выделить: недостаточно установленные закономерности взаимодействия между лекарственными веществами и компонентами полимерных носителей; проблему осуществления адресности доставки лекарственных веществ и их контролируемого высвобождения; ограниченность информации о механизмах инкапсулирования и высвобождения лекарственных веществ из систем доставки; трудности с одновременной конъюгацией терапевтических и диагностических агентов в одном полимерном носителе.

Диссертационная работа Миргалеева Григория Маратовича посвящена изучению закономерностей образования полиэлектролитных комплексов хитозана и получению на их основе стимул-чувствительных люминесцентных полимерных носителей модельных лекарственных веществ для их эффективной доставки, контролируемого высвобождения и обеспечения визуализации данных процессов, что является **актуальной задачей коллоидной химии**. Исследование коллоидно-химических закономерностей получения биополимерных систем доставки биологически активных веществ, включающих как терапевтические, так и диагностические компоненты, открывает новые возможности в решении задачи персонализированной терапии заболеваний человека.

Научная новизна работы состоит в установлении характера влияния состава и pH среды на закономерности формирования полиэлектролитных комплексов хитозана с анионными полисахаридами (натриевой солью карбоксиметилцеллюлозы, альгинатом натрия и каппа-каррагинаном); выявлении закономерностей комплексообразования компонентов полиэлектролитных комплексов с модельными лекарственными веществами (ацетилсалициловой кислотой, цефотаксимом и ванкомицином) и визуализирующими агентами (флуоресцеином и квантовыми точками на основе CdS/ZnS) в различных средах; разработке систем доставки лекарственных веществ на основе полиэлектролитных комплексов хитозана (в виде многослойных капсул, гелей и наночастиц), которые позволяют осуществлять визуализацию инкапсуляции и высвобождения терапевтических компонентов; установлении кинетических закономерностей и механизмов высвобождения лекарственных веществ из полученных полимерных носителей в физиологических условиях.

Практическая значимость работы заключается в получении новых систем доставки лекарственных веществ с целью повышения их эффективности, биодоступности и биосовместимости. Новизна подхода заключается в интеграции в одном биосовместимом полимерном носителе терапевтически активных и диагностических компонентов для контроля и визуализации процессов инкапсуляции и высвобождения лекарственных веществ. Установленные коллоидно-химические закономерности получения стимул-чувствительных люминесцентных полимерных носителей, а также анализ механизмов высвобождения модельных лекарственных веществ из полимерных систем доставки в рамках математической модели Корсмейера–Пеппаса могут послужить основой для создания инновационных лекарственных форм для тераностики.

Общая характеристика работы

Диссертационная работа Миргалеева Г.М. имеет традиционную структуру и включает в себя введение, литературный обзор, экспериментальную часть с описанием методов и объектов исследования, результаты исследования с их обсуждением, заключение и список использованной литературы. Объем диссертационной работы составляет 175

страниц, включая 81 рисунок и 20 таблиц. Список цитируемой литературы содержит 200 наименований работ отечественных и зарубежных авторов.

Во **введении** представлена аргументация значимости выбранной темы, сформулированы цель и задачи исследования, показана его научная новизна и практическая ценность.

В **первой главе** представлен обзор научной литературы, посвященный исследованиям в области получения стимул-чувствительных систем доставки лекарственных веществ на основе полиэлектролитных комплексов. Подробно рассмотрены основные закономерности образования, свойства и применение комплексов хитозана с противоположно заряженными полисахаридами в качестве носителей биологически активных веществ. Представлены различные подходы к адресной доставке и контролируемому высвобождению лекарственных веществ из полимерных носителей. Особое внимание уделено применению полиэлектролитных комплексов в новом направлении – тераностике, сочетающей терапию заболеваний человека и их диагностику. Литературный обзор завершается выводами, на основании которых определены цель и задачи настоящего исследования.

Во **второй главе** рассматриваются объекты и методы исследования. Обосновывается выбор исследуемых полимеров (катионного полиэлектролита (хитозана) и анионных полиэлектролитов (натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы, альгината натрия и каппа-каррагинана). В качестве модельных лекарственных веществ применялись антибиотики цефотаксим и ванкомицин, а также нестероидный противовоспалительный препарат ацетилсалициловая кислота, в качестве визуализирующих агентов – краситель флуоресцеин и квантовые точки на основе CdS/ZnS. Для проведения исследований применялись современные методы исследования (динамическое и электрофоретическое рассеяние света, кондуктометрия, ИК-спектроскопия, спектроскопия УФ- и видимой области, люминесцентная спектроскопия, сканирующая электронная микроскопия, люминесцентная микроскопия, рентгеновская дифракция), а также методы квантово-химического моделирования.

Третья глава включает результаты изучения влияния ряда факторов (состав и природа растворителя, pH среды) на закономерности образования

полиэлектrolитных комплексов хитозана с анионными полиэлектролитами в различных средах. Показано, что изменяя состав и pH среды, можно направленно регулировать процесс формирования комплексов на основе хитозана и их коллоидно-химические характеристики.

В четвертой главе показаны результаты исследования межмолекулярных взаимодействий полиэлектролитов с модельными лекарственными веществами и оптическими зондами (флуоресцеином и квантовыми точками на основе CdS/ZnS). Для установления механизма взаимодействия полиэлектролитов с лекарственными веществами и визуализирующими агентами были проведены экспериментальные исследования, а также квантово-химическое моделирование, которое позволило определить термодинамические характеристики комплексообразования, указывающие на самопроизвольность этих процессов. Продемонстрированы возможности наносенсоров на основе тушения люминесценции квантовых точек CdS/ZnS и CdS/ZnS, допированных ионами Mn^{2+} , для обнаружения антибиотика ванкомицина. Установленные закономерности комплексообразования лекарственных веществ с полиэлектролитами и оптическими зондами являются основой для разработки многофункциональных полимерных носителей исследованных биологически активных веществ.

Пятая глава посвящена получению и определению коллоидно-химических характеристик стимул-чувствительных люминесцентных полимерных носителей для лекарственных веществ на основе полученных полиэлектролитных комплексов хитозана различной надмолекулярной организации.

Получены многослойные полиэлектролитные капсулы с инкапсулированной ацетилсалициловой кислотой на основе комплексов хитозана с натриевой солью карбокиметилцеллюлозы, обладающие протекторными свойствами в кислых средах. Разработан метод управления проницаемостью оболочек капсул, основанный на изменении полярности растворителя, который обеспечил высокую эффективность включения кислоты.

Методом ионотропного гелеобразования получены сферические гелевые частицы альгината кальция, модифицированные полиэлектролитным

комплексом с хитозаном, в качестве носителя антибиотика цефотаксима с регулируемым его высвобождением в средах с различным pH и сохранением антимикробных свойств антибиотика.

Синтезированы наночастицы комплексов хитозана и к-каррагинана с квантовыми точками CdS/ZnS для эффективной доставки ванкомицина. Установлены механизмы адсорбции ванкомицина и флуоресцеина на наночастицах комплексов. Показана возможность иммобилизованной формы ванкомицина тушить люминесценцию наночастиц CdS/ZnS, что позволяет использовать их в качестве модельных оптических зондов для обнаружения данного лекарственного вещества в различных средах.

В завершении данной главы рассматриваются кинетические закономерности и механизмы высвобождения инкапсулированных лекарственных веществ из полимерных носителей.

Разработанные системы доставки модельных биологически активных веществ на основе полиэлектролитных комплексов хитозана (капсулы, гели и наночастицы) характеризуются высоким уровнем инкапсулирования терапевтического компонента, контролируемым высвобождением и возможностью визуализации данных процессов в режиме реального времени.

В заключении представлены развернутые выводы по результатам проведенного диссертационного исследования, сформулированы рекомендации и перспективы дальнейшего развития темы исследования.

Диссертация имеет логичную и хорошо продуманную структуру. Материал каждой главы взаимосвязан друг с другом и основными положениями, выносимыми автором на защиту, что подтверждает четкую логику изложения и убедительность сделанных по работе выводов.

Достоверность и обоснованность результатов и выводов обеспечивалась применением современных методов исследования и научного оборудования, а также использованием статистического подхода к обработке опытных данных.

Диссертационная работа соответствует паспорту специальности 1.4.10. Коллоидная химия по следующим направлениям исследования: – п. 11. Коллоидно-химические свойства растворов полимеров.

– в части п. 16. Теория структурообразования в дисперсных системах, управление контактными взаимодействиями в синтезе композиционных материалов.

– п. 20. Роль коллоидно-химических свойств дисперсных систем в практике их применения.

Основное содержание диссертации представлено в 3 статьях, опубликованных в журналах, рекомендованных ВАК России, 9 статьях в журналах, индексируемых в SCOPUS. Результаты диссертационной работы обсуждались на 17 конференциях различного уровня. Количество публикаций соответствует пункту 13 Положения о присуждении ученых степеней (Постановление Правительства РФ №842 от 24.09.2013 в действующей редакции).

Автореферат диссертации Миргалеева Г.М. отвечает требованиям пункта 25 Положения о присуждении ученых степеней (Постановление Правительства РФ №842 от 24.09.2013 в действующей редакции).

Рекомендации по использованию результатов работы

Материалы диссертационной работы Миргалеева Г.М. могут быть использованы научными организациями и учебными заведениями при проведении исследований в области получения биополимерных систем доставки лекарственных веществ различной природы. Диссертационная работа представляет интерес для научных коллективов следующих организаций: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева», федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный технический университет», федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет)», федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего

образования «Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского», «Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова – обособленное структурное подразделение Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Федеральный исследовательский центр «Казанский научный центр Российской академии наук».

При анализе диссертационной работы возникают следующие замечания и вопросы:

1. В работе изучено формирование полиэлектролитных комплексов с рядом анионных полиэлектролитов, однако состав таких комплексов охарактеризован только составом реакционной среды (мольным отношением полиэлектролит-полиэлектролит). Было бы полезно подтвердить состав полученных комплексов элементным анализом. Для одной из пар полиэлектролитов (хитозан- κ -каррагинан) это вполне возможно сделать по соотношению атомов азота и серы. Факт комплексообразования автор доказывает, опираясь, в том числе и на данные ИК-спектроскопии. Так, на странице 73 диссертации написано: «...в спектре комплекса ХТЗ–АЛГ наблюдается появление полосы при 1609 см^{-1} (COO^- группы альгината) и исчезновение полосы 1518 см^{-1} , которая относится к NH_3^+ -группам ХТЗ...». Это утверждение непонятно, так как формирование солевых связей осуществляется как раз за счет взаимодействия указанных групп. Почему же тогда, для одной группы полоса поглощения появляется, а для другой – исчезает?

2. При изучении влияния свойств растворителя на образование полиэлектролитного комплекса на основе хитозана автор использует водно-этанольные смеси. При этом с увеличением содержания этанола в смеси электропроводность уменьшается. Кривая 1 на рис.3.4 в диссертации соответствует водному раствору хитозана. Следовало уточнить особенности приготовления раствора хитозана и измерения электропроводности и ζ -потенциала, поскольку, как известно, хитозан (с молекулярной массой 380 кДа не растворим в воде). Аналогичное замечание можно сформулировать и к данным рис. 3.5. Каким образом проводились измерения

в буферном растворе с pH 7,2? Кроме этого, на стр. 67 диссертации автор называет среду с pH= 7,2 щелочной. С точки зрения кислотности эту среду скорее можно отнести к нейтральной.

3. Не совсем корректно указывать на уменьшение «количества солевых связей», лучше было бы сказать, что «наблюдается уменьшение взаимодействия при формировании комплекса за счет солевых связей». Из обсуждения результатов не совсем понятно, как анализировали интенсивность взаимодействия при формировании комплекса?

4. В основе синтеза микро- и нанокапсул лежит послойная адсорбция хитозана и Na-карбоксиметилцеллюлозы за счет образования полиэлектролитного комплекса с последующим удалением ядра комплекса (CaCO_3) посредством обработки капсул трилоном Б. Из описания этого синтеза не совсем понятен механизм этого процесса. Каким образом трилон Б, являясь отрицательно заряженным, проникает внутрь капсулы? В случае одно-, трех- и пятислойных капсул была бы логичной его адсорбция на поверхности капсул, особенно, принимая во внимание его хелатообразующую способность. В случае двух- и четырехслойных капсул, трилон Б должен бы вообще отталкиваться от поверхности капсул из-за одноименности зарядов.

5. При обсуждении механизма включения ацетилсалициловой кислоты в полиэлектролитные капсулы автор предлагает варьировать полярность растворителя путем введения этанола в воду. Оценивалась ли каким-то образом стабильность таких капсул (проницаемость стенок)?

Замечания не снижают общей положительной оценки диссертационной работы и носят рекомендательный характер.

Диссертационная работа Миргалеева Григория Маратовича «Многофункциональные системы доставки ряда лекарственных веществ на основе полиэлектролитных комплексов хитозана» представляет собой законченную научно-квалификационную работу, в которой решена актуальная задача коллоидной химии, заключающаяся в установлении коллоидно-химических закономерностей получения полимерных носителей на основе полиэлектролитных комплексов хитозана для различных

лекарственных веществ. Работа соответствует требованиям пункта 9 Положения о присуждении ученых степеней (Постановление Правительства РФ №842 от 24.09.2013 в действующей редакции), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата химических наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности 1.4.10. Коллоидная химия.

Отзыв на диссертацию и автореферат обсужден на заседании кафедры аналитической, физической химии и физико-химии полимеров федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный технический университет», протокол № 05 от 06 ноября 2025 г.

Заведующий кафедрой аналитической,
физической химии и физико-химии полимеров ВолгГТУ,
академик РАН, доктор химических наук (02.00.06 (1.4.7) –
Высокомолекулярные соединения)



Новаков Иван Александрович

«06» ноября 2025 г.

Подпись Новакова И.А. заверяю:



400005, г. Волгоград, пр. имени В.И. Ленина, д. 28

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный технический университет» (ВолгГТУ).

Тел.: +7(8442) 23-00-76, E-mail: rector@vstu.ru

Адрес сайта: <https://www.vstu.ru>

Вход. № 05-8635
« 25 » 11 2025 г.
подпись 