

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию 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

Представленная диссертационная работа Миргалеева Григория Маратовича посвящена разработке новых лекарственных форм с улучшенной биодоступностью, пролонгированным действием и возможностью тераностического применения.

Актуальность темы. В современной биомедицине и фармацевтике активно разрабатываются системы доставки лекарств для повышения их эффективности и безопасности. Эти системы позволяют усилить лечебный эффект, уменьшить побочные эффекты, направить препарат в нужную область и персонализировать лечение. Одним из перспективных направлений является тераностика, объединяющая в себе диагностику и лечение.

Особое внимание уделяется природным полисахаридам, веществам, получаемым из растений, грибов или морских организмов. Они безопасны для человека, почти не токсичны, хорошо сочетаются с другими веществами и могут образовывать устойчивые комплексы с лекарствами. Многие из них сами обладают полезными свойствами: например, подавляют рост микробов, активируют иммунные клетки или ускоряют заживление тканей.

Особенно перспективен хитозан, природный полисахарид, который легко образует комплексы с разными лекарствами и может нести в себе не только терапевтический компонент, но и вещества для визуализации. Такие системы позволяют одновременно выявлять болезнь на ранней стадии и лечить ее целенаправленно.

Этой актуальной задаче посвящена работа Миргалеева Григория Маратовича, а именно, созданию систем доставки лекарственных веществ и визуализирующих агентов с использованием полиэлектrolитных частиц на основе хитозана и анионных полисахаридов.

Структура и содержание диссертации. Диссертационная работа включает введение, пять основных глав, заключение, список условных обозначений и сокращений, библиографический список, содержащий 200 источников, а также приложение. Общий объем работы составляет 175 страниц машинописного текста и включает 81 рисунок и 20 таблиц.

Во *введении* обоснована актуальность темы исследования и проанализирован уровень ее изученности в научной литературе. Сформулированы цель и задачи работы.

Отмечены научная новизна, теоретическая и практическая значимость результатов исследования. Описана общая методология и перечислены конкретные методы, использованные в работе. Сформулированы основные положения, выносимые на защиту. Приведена информация об апробации результатов исследования, а также раскрыт личный вклад диссертанта в выполнение научной работы. Кратко изложено содержание диссертации, указаны ее структура и объем.

Литературный обзор (*первая глава*) диссертации логично структурирован и охватывает ключевые аспекты применения природных полисахаридов, в особенности хитозана, в биомедицине и фармацевтике. Диссертант последовательно рассматривает свойства природных полиэлектролитов, закономерности образования их комплексов, а также их использование в системах доставки лекарств, контролируемом высвобождении и тераностике. Обзор демонстрирует хорошее знание современной литературы и обосновывает актуальность исследования. Вместе с тем отмечены существующие пробелы: недостаточная изученность межмолекулярных взаимодействий в полимерных системах, механизмов высвобождения лекарств, а также ограниченные возможности адресной и пролонгированной доставки. Особенно остро эти вопросы стоят при разработке систем для доставки токсичных и сильнодействующих препаратов. Литературный обзор выполнен качественно и убедительно обосновывает научную новизну и практическую значимость диссертации.

Экспериментальная часть (*вторая глава*) диссертации выполнена на высоком уровне и охватывает широкий спектр объектов и методов. Диссертант получил несколько типов систем доставки на основе полиэлектролитных комплексов хитозана и анионных полисахаридов, включая многослойные капсулы, гелевые частицы и наночастицы. Использован широкий арсенал методов исследования: от кондуктометрии, рН-метрии, светорассеяния, ИК-, УФ и флуоресцентной спектроскопии, дифракционных исследований до микроскопии, квантово-химического моделирования и биологического тестирования. Особое внимание уделено оценке эффективности инкапсуляции, кинетики высвобождения лекарств и адсорбционных свойств систем.

Третья глава посвящена исследованию закономерностей формирования полиэлектролитных комплексов хитозана с анионными полисахаридами. Автор выявил ключевую роль электростатических взаимодействий и показал, как состав растворителя и рН среды влияют на структуру и заряд комплексов. Экспериментально продемонстрирована возможность управления процессом комплексообразования, в том числе для создания рН-чувствительных систем доставки.

Четвертая глава посвящена изучению межмолекулярных взаимодействий лекарственных веществ (цефотаксима и ванкомицина) с природными полиэлектrolитами и люминесцентными квантовыми точками. Автор показал зависимость стехиометрии и устойчивости комплексов от pH, подтвердил спонтанность связывания методами квантовой химии и разработал чувствительный люминесцентный метод обнаружения ванкомицина с использованием квантовых точек CdS/ZnS. Полученные данные позволяют прогнозировать эффективность инкапсулирования и высвобождения лекарственных веществ, а также создавать «умные» тераностические системы с возможностью визуализации.

Пятая глава посвящена созданию и оценке многофункциональных носителей на основе полиэлектrolитных комплексов хитозана: многослойных капсул, гелей и наночастиц. Автор продемонстрировал высокую эффективность инкапсуляции аскорбиновой кислоты, цефотаксима и ванкомицина, и pH-зависимое высвобождение препаратов. Особенно значима разработка тераностических наночастиц, сочетающих терапевтическую функцию с возможностью люминесцентного мониторинга.

В заключении диссертации излагаются итоги исследования и вытекающие из них выводы, которые являются обоснованными и достоверными.

Автореферат полностью отражает содержание диссертационной работы и соответствует основным положениям и выводам диссертации.

Научная новизна работы. В работе впервые установлены закономерности формирования полиэлектrolитных комплексов хитозана с анионными полисахаридами в зависимости от pH и полярности среды, а также выявлены механизмы их взаимодействия с лекарственными веществами. Впервые разработан способ регулирования проницаемости многослойных капсул на основе полиэлектrolитных комплексов хитозана путем введения этанола, обеспечивающий высокую эффективность инкапсулирования ацетилсалициловой кислоты и ее защиту в кислой среде. Созданы pH-чувствительные гелевые сферы на основе альгината кальция, модифицированные хитозаном, и разработаны условия иммобилизации в них антибиотика цефотаксима; показана перспективность их применения для пероральной доставки и обеспечения пролонгированного действия препарата. Впервые созданы тераностические наносистемы на основе полиэлектrolитных комплексов хитозан с квантовыми точками и антибиотиком ванкомицином, а также показана возможность их использования в качестве чувствительных наносенсоров для детекции ванкомицина в водных средах.

Теоретическая и практическая значимость. Диссертационная работа вносит вклад в развитие коллоидной химии биополимеров и основ наномедицины. Полученные данные углубляют понимание физико-химических принципов формирования

полиэлектролитных комплексов на основе природных полисахаридов, механизмов их взаимодействия с лекарственными веществами и оптическими зондами, а также закономерностей контролируемого высвобождения в условиях, имитирующих физиологические. Результаты создают теоретическую базу для проектирования «умных» стимул-чувствительных и тераностических систем доставки.

Разработанные полимерные системы доставки открывают возможности для создания новых лекарственных форм с улучшенными свойствами: микрокапсулы с ацетилсалициловой кислотой снижают ее раздражающее действие на ЖКТ, гелевые сферы на основе альгината/хитозана позволяют рассматривать пероральный путь введения цефотаксима, а люминесцентные наночастицы обеспечивают пролонгированную доставку и визуализацию ванкомицина.

Достоверность полученных результатов не вызывает сомнений. В ходе выполнения диссертационной работы автор использовал широкий спектр современных физико-химических методов исследования, включая кондуктометрию, pH-метрию, динамическое и электрофоретическое светорассеяние, ИК-, УФ- и флуоресцентную спектроскопию, рентгенодифракционный анализ, электронную микроскопию, а также квантово-химическое моделирование.

Апробация работы дополнительно подтверждает достоверность полученных результатов. Основные результаты исследования доложены на российских научных конференциях. По теме диссертации опубликовано 12 статей, в том числе 3 статьи в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ, и 9 в изданиях, индексируемых в международной базе Scopus, а также представлено 17 тезисов докладов на конференциях различного уровня.

Вместе с тем при ознакомлении с диссертацией возникли следующие *вопросы и замечания* дискуссионного характера:

1. Стр. 57 (экспериментальная часть). Раствор хитозана готовили в концентрированной соляной кислоте (0.1 М), хотя в обсуждении результатов (стр. 71) отмечено, что хитозан растворяется в слабокислой среде. Каким образом столь низкое значение pH влияет на стабильность хитозана? Возможно ли частичное гидролизное удаление остаточных ацетатных групп, что может изменить его физико-химические и биологические свойства?
2. Стр. 77. Обозначение «I» требует пояснения. Если под ним подразумевается ионная сила раствора, необходимо было указать соответствующую единицу измерения.
3. Стр. 94, рисунок 4.13. Почему на снимке фон зеленый, а наночастицы белые, где локализован флуоресцеин в данной системе?

4. *Стр. 114.* Употребление терминов «микро-» и «нано-» применительно к частицам размером от 1 мкм до 6–7 мм, по моему мнению, выглядит некорректно: указанный диапазон соответствует макроскопическим объектам, а не микро- или наноструктурам.
5. *Стр. 119.* Контроль высвобождения ацетилсалициловой кислоты осуществляли при разных длинах волн: 228 нм (рН 2,0) и 299 нм (рН 7,2). На каком основании сделан такой выбор? Известно, что гидролиз ацетилсалициловой кислоты ускоряется в кислой среде, тогда как при рН 7,2 он протекает медленнее, и основной путь деградации в организме, это ферментативный. Может стоило проводить сравнение при обеих длинах волн, рассчитывая суммарную концентрацию ацетилсалициловой и салициловой кислот?
6. *Стр. 131.* Представлены данные по антимикробной активности гидрогелевых образцов с иммобилизованным цефотаксимом, однако отсутствует сравнение с активностью свободного антибиотика в тех же условиях. Это затрудняет оценку влияния инкапсуляции на биологическую эффективность препарата.

Указанные замечания носят рекомендательный и дискуссионный характер и не ставят под сомнение научную обоснованность и достоверность полученных результатов. Диссертационная работа Миргалеева Г. М. выполнена на высоком уровне, построена логически и заслуживает высокой положительной оценки.

Диссертационная работа Миргалеева Григория Маратовича представляет собой завершённую научно-квалификационную работу, в которой содержится решение актуальной научной задачи, заключающейся в установлении коллоидно-химических основ создания многофункциональных полимерных носителей на основе полиэлектролитных комплексов хитозана для целенаправленной доставки лекарственных веществ и их одновременной визуализации. Автором впервые выявлены закономерности формирования таких систем, определены механизмы межмолекулярных взаимодействий в комплексах «полимер–лекарство–зонд» и разработаны подходы к управлению высвобождением активных компонентов в зависимости от рН. Полученные результаты имеют как теоретическое, так и прикладное значение и открывают перспективы для разработки новых тераностических лекарственных форм на основе биосовместимых природных полисахаридов.

Все вышесказанное позволяет заключить, что диссертационная работа Миргалеева Григория Маратовича «Многофункциональные системы доставки ряда лекарственных веществ на основе полиэлектролитных комплексов хитозана» по актуальности, научной новизне, по важности поставленных задач и уровню их решения, теоретической и практической значимости полученных результатов, логичности и обоснованности выводов

отвечает критериям, установленным в п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней» (Постановление Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (в действующей редакции), предъявляемым к квалификационным работам на соискание ученой степени кандидата химических наук, а ее автор Миргалеев Григорий Маратович заслуживает присуждения степени кандидата химических наук по специальности 1.4.10. Коллоидная химия.

Официальный оппонент:

Доктор химических наук (02.00.04 (1.4.4) – Физическая химия), ведущий научный сотрудник лаборатории химии каликсаренов Института органической и физической химии им. А.Е. Арбузова – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Федеральный исследовательский центр «Казанский научный центр Российской академии наук»

E-mail: az@iopc.ru; Тел.: 8(843)2727394

Альбина Юлдузовна Зиганшина

Зиганшина

Адрес организации:

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»

420088, Российская Федерация, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Арбузова, д. 8

E-mail организации: arbuzov@iopc.ru; Тел. организации: 8(843)2739365

Дата составления отзыва «24» ноября 2025 г.

Вход. № 05-8637
« 25 » 11 20 25 г.
подпись *Арбузов*

