

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

на диссертацию Антипиной Марии Николаевны

«Полимерные мультислойные капсулы для обеспечения оптимального биоэффекта лекарственных препаратов и активных веществ»,

представленную на соискание учёной степени

доктора физико-математических наук по специальности 03.01.02 –

Биофизика

Актуальность избранной темы. Диссертационная работа Антипиной М.Н. посвящена теме, имеющей высокую актуальность для современной молекулярной биофизики и важное прикладное значение для медицины и фармацевтики, а также косметологии и пищевой промышленности. Автором представлены новые научные положения в области разработки капсул, получаемых с помощью супрамолекулярной самоорганизации биополимеров, а именно, адаптации физических параметров и молекулярного состава капсулы и оптимизации методов инкапсулирования. Таким образом, результаты исследования Антипиной М.Н. направлены на обеспечение максимальной биологической эффективности активного вещества, заключенного в микроскопическую капсулу, которая обеспечивает его транспортировку и целенаправленное воздействие в живых системах.

Структура работы. Диссертация изложена на 210 страницах и представлена в традиционном формате: список сокращений, введение, обзор литературы (3 главы), полученные результаты и обсуждение (4 главы), заключение, список литературы, включающий 326 публикаций и приложения. Работа иллюстрирована 6 таблицами, 2 схемами и 80 рисунками. Изложение материала диссертации логично, анализ литературных данных и обсуждение полученных соискателем экспериментальных результатов последовательны и выполнены на высоком профессиональном уровне.

Первые три главы (обзор литературы) обсуждают опубликованные данные о методах получения замкнутых мультислоёв, общих способах изменения их проницаемости и инкапсулировании биологически активных соединений. При этом автор диссертационной работы уделяет особое внимание формированию биodeградируемых капсул. Органичной частью обзора литературы является анализ данных о механизмах роста кристаллов фатерита – полиморфной модификации карбоната кальция, наиболее перспективного темплата для целого ряда капсул из биологических полимеров. Следует особо отметить важную часть обзора литературы, а именно выполненную соискателем критическую оценку границ применения полимерных мультислойных капсул в живых системах. В целом обзор литературы информативен, демонстрирует глубокое знакомство диссертанта с кругом изучаемых проблем и хорошо обосновывает актуальность ставящихся в работе научных и практических задач. Однако после ознакомления с полным текстом диссертации хочется высказать пожелание автору, относящееся к этому разделу. Одной из важных находок данной диссертационной работы является возможность манипулирования размерами уже собранных капсул под влиянием температуры. В обзоре литературы весьма подробно описаны данные по этому вопросу, относящиеся к синтетическим полиэлектролитам, но уделено недостаточное внимание структурным и морфологическим особенностям мультислоев из биологических полимеров.

Следующие четыре главы посвящены непосредственно интерпретации результатов исследований, их сопоставлению с известными в литературе данными и рекомендациям по практическому применению полученных результатов. Нужно отметить высокий уровень новизны проведенных соискателем исследований. Заслуживает особого внимания то, что вклад автора в усовершенствование капсульной системы для обеспечения ее эффективного применения *in vivo* является комплексным и охватывает все важнейшие аспекты предмета исследования, например, усовершенствование

метода загрузки, возможность контролировать физико-химические свойства капсулы, разработка новых материалов для мультислойных оболочек и варьирование размера получаемых капсул. Основными результатами работы, отражающими ее новизну, являются:

-- В работе предложен элегантный способ защиты малостабильных биоактивных веществ в процессе инкапсулирования.

-- Диссертантом впервые получены капсулы, обладающие защитными свойствами, эффект которых четко продемонстрирован на модели полиненасыщенных жирных кислот. Молекулы полифенола, встраиваемые в полимерный мультислойный комплекс в предложенной системе, эффективно предохраняют инкапсулированное вещество от перекисидации.

Важным вкладом соискателя в исследование свойств и пределов применимости капсул являются также результаты и выводы раздела, посвященного изучению физических параметров спонтанного высвобождения амфотерных молекул в зависимости от композиции капсулы и объема дисперсионной среды.

-- Новизной и несомненной заслугой автора является разработка способа включения сывороточного альбумина в мультислойную структуру оболочки за счет образования водородных связей. Цена нового материала для получения капсул оказалась многократно ниже по сравнению с традиционно используемыми материалами, при этом диапазон практического использования разработки весьма широк: диссертант предлагает ряд перспективных применений в биомедицине и пищевой промышленности.

-- Диссертанту впервые удалось приблизить размер полимерных мультислойных капсул к рекомендуемому для использования в наномедицине, причем сделано это было в результате мультидисциплинарного исследования, включившего систематически изученные особенности формирования наночастиц CaCO_3 в полиморфной

модификации (фатерит) и анализ морфологических изменений в полимерном мультислойе под воздействием высоких температур.

Степень обоснованности и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Важность и достоверность результатов научного эксперимента определяется адекватностью и корректностью применяемых в работе методических подходов. Диссертация Антипиной М.Н. базируется на фундаментальных физических аспектах процесса жизнедеятельности (самоорганизация биополимеров) и широко использует самые современные физические методы анализа формируемых супрамолекулярных структур. В экспериментальных главах диссертации с достаточной мерой подробности описаны методы формирования полимерных мультислойных капсул, способы инкапсулирования используемых биологически активных веществ и методы измерения физических характеристик носителей, что позволяет воспроизвести полученные результаты. Следует отметить, что методические разделы глав написаны чётко и детально.

Основные результаты исследования и выводы, представленные в диссертации, достаточно широко отражены в публикациях автора, включающих монографию, патентные заявки и статьи в рекомендованных ВАК престижных международных журналах с высоким импакт-фактором, входящие в наукометрическую базу Web of Science. Работы Антипиной М.Н. широко известны международной научной общественности (на момент составления настоящего отзыва наукометрическая база Scopus содержала 685 цитирований работ соискательницы).

Грамотный текст и академический стиль изложения материала свидетельствуют о высокой научной культуре автора. Выводы и личный вклад автора в разработку темы исследования четко выделены. Работа прекрасно оформлена - наглядные рисунки информативно дополняют описания методики экспериментов и их результатов.

Представленные в диссертации результаты могут быть широко использованы в практических работах по применению полимерных мультислойных капсул как универсального транспортного средства для доставки биологически активных веществ, что особенно необходимо для решения задач современной биомедицины. При этом относительная простота изготовления капсул позволят применить предложенные в работе методы их получения не только для целей биомедицины, но и в смежных отраслях – в производстве продуктов питания, косметики, средств личной гигиены.

В качестве замечаний по диссертации следует отметить:

1) Использование этилендиаминтетрауксусной кислоты (ЭДТА) в качестве «мягкого» растворителя матрицы (карбонат кальция) приводит к существенному возрастанию рН дисперсионной среды, что ограничивает универсальность этой матрицы по крайней мере для применяемых в диссертации носителей. Перепад рН может привести к разрушению/денатурации активных компонентов, вводимых в носители методом «предварительной загрузки». В связи с этим отдельный интерес представлял бы поиск подходящих «мягких» растворителей - аналогов ЭДТА, использование которых при вымывании темплата не приводило бы к изменению физико-химического баланса систем. В данной работе соискатель сумел нивелировать этот недостаток ЭДТА путем использования буферных растворов и связывания некоторых активных веществ с протекторами (FGF2/гепарин).

2) Одним из интересных моментов, лишь частично затронутых в работе, является определение поверхностного заряда фатеритного CaCO_3 , получаемого в различных условиях. В практическом применении, это может определить выбор первого полиэлектролитного слоя (катионит или анионит), и в дальнейшем помочь оптимизации процесса послойной сборки капсул. С другой стороны, заряд поверхности фатеритных частиц определит и степень адсорбции полезного груза при его «предварительной загрузке».

3) Соискатель уделил серьезное внимание оформлению диссертации, используя методически точную пунктуацию и стилистику. Тем не менее, в отдельных местах обнаружены мелкие погрешности и недочеты, как например, на Рис 4.10 обозначения осей приведены на английском языке, как, впрочем, и в случае нескольких других иллюстраций. На стр. 90 говорится о том, что «...растворение темплата в процессе обработки капсул ЭДТА приводило к резкому высвобождению большой фракции белка, содержавшегося в порах частиц фатерита.» Скорее всего, более правильным будет использование деепричастия "содержащегося".

Очевидно, в силу того, что промежуточные варианты диссертационной работы несколько раз переносились из одной версии Майкрософт Ворд в другую, в отдельных местах имеются слияния слов или наоборот, лишние пробелы.

Диссертация написана хорошим, стилистически выверенным научным языком, но тем не менее, соискатель часто использует научные термины, созданные путем прямого транслитерирования с английского языка, как например, "релиз", "темплат", "диффундирование" и тд. Это не снижает общего благоприятного впечатления о единстве стиля работы, но указывает на необходимость создания и внедрения единого отечественного словаря терминов в области нанотехнологий.

Перечисленные замечания не ставят под сомнение новизну, достоверность и обоснованность результатов исследования и не снижают его ценность для современной биофизической науки и высокого профессионализма работы.

Заключение. Диссертационная работа Антипиной Марии Николаевны «Полимерные мультислойные капсулы для обеспечения оптимального биоэффекта лекарственных препаратов и активных веществ», представленная к защите на соискание учёной степени доктора физико-математических наук по специальности 03.01.02 – Биофизика, является законченной научно-квалификационной работой и соответствует паспорту данной специальности.

В диссертации приведены решения ряда актуальных научных задач в области микроинкапсулирования и даны рекомендации по практическому применению разработанных капсул для создания более эффективных и безопасных лекарственных средств, продуктов питания и средств персонального пользования. По актуальности темы, новизне полученных результатов, научной и практической значимости работа соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года №842 (в редакции Постановления Правительства РФ № 335 от 21 апреля 2016 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а её автор – Антипина Мария Николаевна – заслуживает присуждения искомой ученой степени доктора физико-математических наук по специальности 03.01.02 – Биофизика.

Директор Международного исследовательского центра
«Интеллектуальные материалы» Южного федерального университета,
доктор физико-математических наук (специальность 01.04.07 –
физика конденсированного состояния),
профессор



А.В. Солдатов

Солдатов Александр Владимирович,
344090, Ростов-на-Дону, ул. Сладкова, д. 178, Южный федеральный
университет, Международный исследовательский центр «Интеллектуальные
материалы»

Телефон: +7(863) 219-97-24

e-mail: soldatov@sfedu.ru

Личную подпись
удостоверяю



Ученый секретарь Совета
Южного федерального университета
Мирошниченко О.С.

