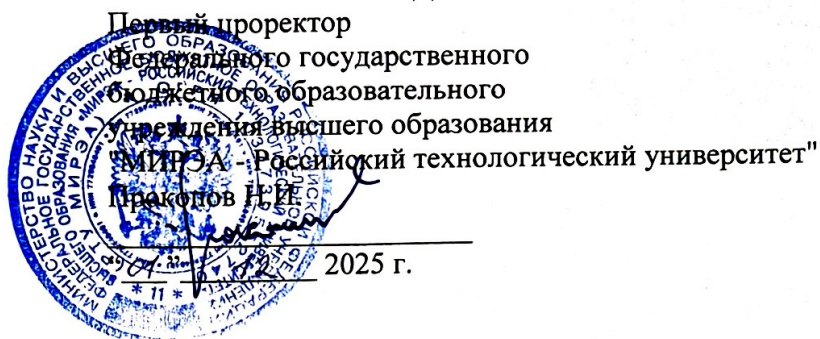


“УТВЕРЖДАЮ”



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

на диссертационную работу Дзеранова Артура Альбертовича
«рН-чувствительные магнитные мезопористые сорбенты ципрофлоксацина»,
представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по научной
специальности 1.4.4. физическая химия

В настоящее время особый интерес во многих биомедицинских исследованиях, а также в клинической практике вызывают материалы, меняющие свои физико-химические свойства в зависимости от уровня рН в организме, что служит для устранения основных недостатков традиционных лекарственных форм. Одним из главных преимуществ материалов, чувствительных к рН, является контролируемое высвобождение активного вещества, которое должно точно соответствовать физиологическим потребностям, доставляться в целевые участки и с заданной скоростью высвобождаться в течение определенных периодов времени. В этой связи диссертационная работа А.А. Дзеранова является актуальной и посвящена дизайну рН-чувствительных носителей путем включения в систему доставки лекарств полиэлектролитов, имеющих слабые кислотные или основные группы. Автором предлагается применение магнитных наноразмерных носителей с возможностью прецизионного рН-контролируемого высвобождения терапевтического агента путем поверхностной модификации наночастиц оксидов железа и оптимизации их заряда, поверхности, размера и формы за счет мультислойных оболочек из органосилоксанов и гуминовых кислот. Кроме того, использование магнитного носителя позволяет провести локальное высвобождение терапевтического соединения в орган-мишень и, таким образом, создать высокий градиент его концентрации.

Диссертация изложена на 137 страницах, состоит из списка сокращений, введения, трёх глав, содержащих 21 таблицу и 45 рисунков, выводов, списка литературы. Список литературы содержит 294 источника.

Во **введении** приводится обоснование актуальности и научной новизны диссертационной работы, степень разработанности темы, сформулированы цели и задачи исследования, освещается теоретическая и практическая значимость полученных результатов, перечислены основные положения, выносимые на защиту и охарактеризован личный вклад автора.

Обзор литературы (глава 1) состоит из двух разделов, полностью соответствует предмету исследования и подробно, на современном уровне информирует о состоянии проблемы. Его структура облегчает чтение и оценку основной главы диссертационной работы, помогает понять формулирование целей исследования, мотивацию выбранных направлений. В первом разделе автор приводит сведения о магнитных мезопористых нанокомпозитах, их составе, структуре, основным методам синтеза. Далее приводит данные о биологических свойствах мезопористых нанокомпозитов в контексте их применения в биомедицине для доставки лекарств, визуализации, антибактериальной терапии. Во втором разделе представлена информация о стимул-чувствительных системах доставки лекарств с акцентом на способности высвобождать препараты в ответ на внешние или внутренние

факторы, таких как изменение pH, влияние магнитного поля, учитывая магнитные свойства получаемых нанокмползитов, окислительно-восстановительные факторы, что является важным для ингибирования образования и роста бактериальных плёнок.

В экспериментальной части (Глава 2. Материалы и методы) автор детально приводит описание методов получения функциональных нанокмползитов на основе наночастиц магнетита Fe_3O_4 и гуминовых кислот в аминорганосилоксановой матрице (R1). Автором в логичной последовательности проводится вначале оптимизация условий золь-гель синтеза мезопористой кремнийорганической матрицы с целью получения целевых характеристик поверхности, а именно высоких значений дзета-потенциала. Важной является часть по описанию различных стратегий функционализации аминорганосилоксанов (R1) наночастицами магнетита (M) и гуминовыми кислотами (R2), включая а) последовательную модификацию наночастиц магнетита аминорганосилоксанами и гуминовыми кислотами (структура типа ядро-оболочка, M-R1-R2) и б) формирование наночастиц на поверхности, модифицированной гуминовыми кислотами аминорганосилоксановой матрицы (*in situ nascendi*, R1-R2-M). Детально описаны методы анализа, включая рентгенофазовый анализ и мессбауеровскую спектроскопию, для идентификации фазового состава наночастиц оксидов железа. Весьма подробно автором приведено описание методов исследования сорбционной способности полученных систем по отношению к антибиотику ципрофлоксацину, кинетики высвобождения препарата в модельных средах, каталитической активности по оценке деградации антибиотика, а также оценке антибактериальной активности и способности генерировать активные формы кислорода.

В главе «Результаты и их обсуждение» приводятся основные результаты, полученные автором по оптимизации условий золь-гель синтеза аминорганосилоксановой матрицы (продукт поликонденсации тетраэтоксисилана (ТЭОС) и 3-аминопропилтриэтоксисилана (АПТЭС), ТА), по направленной модификации наночастиц магнетита функциональными соединениями (аминорганосилоксанами и гуминовыми кислотами). Определение оптимальных параметров золь-гель синтеза (температура, время, соотношение прекурсоров АПТЭС/ТЭОС) с использованием статистического анализа, включая дисперсионный (ANOVA), позволили получить высокие значения дзета-потенциала продуктов как численного дескриптора активных центров (NH_2 -групп) на поверхности продуктов поликонденсации органосилоанов.

В качестве особого достоинства работы следует отметить углубленное исследование фазового состава наночастиц оксидов железа в нанокмползитах с применением дополнительно к рентгенофазовому анализу более информативного метода Мёсбауэровской спектроскопии, с одной стороны, и использование серьезных подходов количественной обработки многомерных данных, с другой. Это позволило автору идентифицировать влияние типа модификации на фазовое состояние наночастиц оксидов железа, выполняющих, с одной стороны, роль носителя (структура типа ядро-оболочка, M-R1R2), с другой, роль медиатора окислительно-восстановительных процессов (R1R2-M). Весьма интересным и важным результатом работы стали структурные различия нанокмползитов R1-R2-M, полученных *in situ nascendi*, то есть увеличение удельной площади наночастиц за счет изменения фазового состава наночастиц оксидов железа и их морфологии.

Нельзя не отметить ключевую часть главы, посвященную результатам детальных исследований сорбционных свойств нанокмползитов по отношению к ципрофлоксацину (ЦИП) при различных pH среды, а также кинетики высвобождения ЦИП. Автором продемонстрировано хорошее владение техникой сорбционного эксперимента, которое позволило получить достоверное подтверждение наличия pH-зависимой сорбции ЦИП, что коррелирует с изменением дзета-потенциала сорбента и ионной формой ЦИП: наибольшая сорбционная ёмкость наблюдается у композитов типа ядро-оболочка вне зависимости от типа модификатора (M-R1R2). Анализ изотерм сорбции показал, что наиболее

удовлетворительно сорбция описывается моделями Ленгмюра и Редлиха-Петерсона, а кинетика сорбции соответствует модели псевдо-второго порядка. Исследование высвобождения ЦИП в модельных средах продемонстрировало выраженную pH-зависимость: наибольшее высвобождение в кислых условиях (pH ниже физиологического) показали системы на основе наночастиц магнетита, модифицированных аминоорганосилоксанами (МТА), т.е. высвобождение вещества в ответ на понижение pH внешней среды может являться важным результатом для повышения эффективности химиотерапии и снижения системной токсичности применяемого агента. Интересным является результат повышенной антибактериальной активности нанокompозитов с иммобилизованным ЦИП в отношении *Escherichia coli* по сравнению с несвязанным антибиотиком, механизм которой представляет интерес для дальнейшего изучения.

Попытки исследовать каталитическую активность нанокompозитов с поверхностными наночастицами магнетита R1R2-М в реакциях Фентон и фентон-подобной деградации ЦИП в присутствии H_2O_2 показали удовлетворительные результаты. Показано, что системы R1R2-М способны эффективно разлагать антибиотик благодаря паре Fe^{2+}/Fe^{3+} , однако механизм этого процесса представляется многостадийным. Дополнительное исследование способности нанокompозитов состава R1R2-М генерировать активные формы кислорода (АФК) в бактериальной суспензии указывает на их прооксидантный потенциал.

К наиболее существенным научным результатам, имеющим принципиальную новизну, относятся установление взаимосвязи между фазовым составом, морфологией и площадью поверхности наночастиц оксидов железа, синтезированных методом *in situ nascendi*, и прооксидантными свойствами нанокompозитов, а также установленные корреляции между составом и архитектурой нанокompозитов и скоростью сорбции и высвобождения ЦИП из полученных сорбентов при различных pH среды.

Представленные в разделе **Выводы** обобщения изложенного материала согласуются с поставленными задачами, результатами анализа данных литературы и, несомненно, являются взвешенными и обоснованными.

Результаты, полученные в диссертационной работе А.А. Дзерановым, могут быть рекомендованы для использования в научных организациях, занимающихся созданием средств доставки фармацевтических препаратов, а также других устройств и материалов биомедицинского назначения: Московском государственном университете имени М.В. Ломоносова, ФИЦ проблем химической физики и медицинской химии РАН, Национальном исследовательском университете ИТМО, Национальном исследовательском технологическом университете «МИСиС», Российском химико-технологическом университете им. Д.И. Менделеева и др.

Работа является целостным и завершенным исследованием, демонстрирующим высокий уровень экспериментальной работы и оригинальность подходов. К работе есть некоторые **вопросы, комментарии и замечания, которые стоит уточнить и обсудить.**

1. На стр. 10 диссертации, в разделе «Научная новизна», п. 3 отмечено, что направленная модификация и темплатный синтез наночастиц магнетита в мезопористой матрице интерполиэлектrolитных комплексов аминоорганосилоксанов и гуминовых кислот позволяет создать нетоксичные pH-чувствительные нанокompозиты в качестве носителей ципрофлоксацина. Однако если составные части нанокompозита являются нетоксичными, то и суммарный продукт будет нетоксичным.

2. В разделе «Научная новизна», п. 4 отмечается, что оценка деградации ципрофлоксацина в реакции Фентона наночастицами магнетита, иммобилизованных на поверхности мезопористой матрицы ИПЭК аминоорганосилоксанов и гуминовых кислот, показала высокую каталитическую активность нанокompозитов. Из данного утверждения неясно, высокая каталитическая активность нанокompозитов наблюдается в случае каких реакций?

3. В разделе «Положения, выносимые на защиту», п. 2, стр. 11 диссертации утверждается, что формирование наночастиц магнетита на поверхности мезопористой

матрицы приводит к изменению его фазового состава, морфологии, текстурных и магнитных параметров. Из данного утверждения неясно, приводит к изменению фазового состава, морфологии текстурных и магнитных параметров чего? Как меняется фазовый состав?

4. В п. 3 этого же раздела утверждается, что pH-чувствительность нанокомпозитов к сорбции и высвобождению ЦИП, в том числе пролонгированному, проявляется для структур ядро-оболочка с поверхностными гуминовыми кислотами вследствие электростатических взаимодействий нанокомпозита с ЦИП. Как было доказано, что эти структуры обладают строением ядро-оболочка?

5. Нанокомпозиты в проведенном исследовании были получены методами послойной сборки структур ядро-оболочка ($M-R_1R_2$) и *in situ nascendi* (R_1R_2-M). Однако вывода об оптимальности того или другого метода сделано не было.

6. Таблица 3.10 на стр. 71 озаглавлена: Результаты количественного анализа фазового состава образцов методом Ритвельда. Однако в таблице в случае ТАМ и ТАГК-М, где обнаружено присутствие нескольких фаз, отсутствуют данные по их количественному содержанию.

Заключение

Приведенные выше замечания не отражаются на общей положительной оценке диссертации, т. к. автором решены все поставленные в работе задачи, сделаны корректные теоретические обобщения и получены ценные практические результаты, которые могут быть использованы для проведения дальнейших исследований в области стимул-чувствительных мезопористых нанокомпозитов в профильных научных организациях. Диссертация А.А. Дзеранова представляет собой завершённую научно-квалификационную работу, так как в ней решена научно-практическая задача, имеющая принципиальное значение с точки зрения направленной модификации систем доставки лекарств и их контролируемой доставки, а вклад диссертанта в работу является определяющим.

Достоверность полученных результатов обусловлена квалифицированным применением современных методов исследования, тщательностью проведения экспериментов, грамотной обработкой и анализом результатов. Основные положения и выводы диссертационной работы достаточно обоснованы и не вызывают принципиальных возражений. Основные результаты диссертационной работы изложены в 8 статьях в высокорейтинговых журналах, рекомендованных ВАК РФ для защиты кандидатских диссертаций и индексируемых в базах данных Web of Science, RSCI и Scopus. Полученные в рамках диссертационного исследования результаты активно представлялись на профильных научных конференциях международного и национального уровня, о чем свидетельствует публикация 12 тезисов докладов в материалах конференций. Опубликованные труды достаточно полно отражают выносимые на защиту положения. Текст автореферата А.А. Дзеранова полностью соответствует содержанию диссертации.

Таким образом, диссертационная работа А.А. Дзеранова на тему «pH-Чувствительные магнитные мезопористые сорбенты ципрофлоксацина» является цельной законченной научно-квалификационной работой, имеющей существенное значение для *физической химии* в части установления закономерностей адсорбции на границе раздела фаз и формирования активных центров на таких поверхностях, связи реакционной способности реагентов с их строением и условиями протекания химической реакции, физико-химических основ процессов химической технологии и синтеза новых материалов, и по актуальности темы, обоснованности выводов, научной новизне и практической значимости соответствует критериям пп. 9-14 «Положения о присуждении учёных степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842 в действующей редакции, предъявляемым к кандидатским диссертациям. Автор работы, Дзеранов Артур Альбертович, без сомнения заслуживает присуждения ему ученой степени кандидата химических наук по научной специальности 1.4.4. физическая химия.

Диссертация А.А. Дзеранова и отзыв на нее рассмотрены и одобрены на совместном заседании кафедры химии и технологии редких элементов им. К.А. Большакова и кафедры физической химии им. Я.К. Сыркина ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (протокол № 4 от 28.11.2025 г.).

Отзыв подготовили:
доктор химических наук,
профессор

Пестов Сергей Михайлович

доктор химических наук,
профессор

Семенов Сергей Александрович

Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
"МИРЭА – Российский технологический университет"
(РТУ МИРЭА)

Почтовый адрес:

119454 г. Москва, проспект Вернадского, дом 78.

Телефон: +7 499 215-65-65.

Электронная почта: mirea@mirea.ru.

Официальный сайт: <https://www.mirea.ru>.

Подписи Семенова С.А. и Пестова С.М. заверены

Первый проректор

ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет»

Прокопов Н.И.

