

«УТВЕРЖДАЮ»
Директор ИНХС РАН

Чл.-корр. РАН А.Л. Максимов
« 8 » сентября 2023 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

**Федерального государственного бюджетного учреждения науки Ордена
Трудового Красного Знамени Института нефтехимического синтеза
им. А.В. Топчиева Российской академии наук (ИНХС РАН)
на диссертационную работу Адамян Анны Нориковны "Процессы
самоорганизации в водных растворах L-цистеина с участием солей
серебра, водорастворимых полимеров и под воздействием облучения",
представленную на соискание ученой степени кандидата химических
наук по специальности 1.4.4 – «Физическая химия»**

Диссертация Адамян А.Н. выполнена на кафедре физической химии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тверской государственный университет». Работа посвящена изучению механизмов процессов самоорганизации и гелеобразования в водном цистеин-серебряном растворе (ЦСР) с участием водорастворимых полимеров и под воздействием облучения в видимом и УФ диапазонах.

Актуальность темы и цель работы

В настоящее время большое внимание уделяется созданию материалов с высокоэффективными бактерицидными свойствами широкого спектра действия, поскольку наблюдается снижение чувствительности микроорганизмов к большому числу антибиотиков. Выбранные автором объекты исследования известны своими антибактериальными и антиоксидантными свойствами. Бесспорно, образование пространственной сетки геля в низко концентрированном (~0.01%) растворе L-цистеина и ацетата серебра является парадоксальным. В связи с этим выяснение механизма процесса самоорганизации в ЦСР, приводящего к гелеобразованию раствора вызывает большой научный интерес, учитывая возможность также практического применения полученных гидрогелей, а также возможность

получения на основе ЦСР бактерицидных пленочных материалов при добавлении в раствор водорастворимых полимеров. Особый интерес представляет и выяснение вопроса о влиянии облучения (видимый и УФ диапазоны) на процессы самоорганизации и гелеобразования ЦСР.

Поэтому тема диссертационной работы Адамян А.Н. несомненно является актуальной как с научной, так и практической точек зрения.

Научная новизна работы определяется следующим:

1. Впервые экспериментально получены супрамолекулярные гели СМГ на основе водного раствора L-цистеина и ацетата серебра (ЦСР), исследованы строение и свойства ЦСР и СМГ. В результате комплексных физико-химических исследований установлено, что избыток ионов серебра по отношению к L-цистеину для образования геля составляет 1.21-1.33. Показано, что при таком избытке серебра в растворе формируются супрамолекулярные цепи из молекул меркаптида серебра (МС). Молекула МС в растворе представляет цвиттер-ион. Процесс образования супрамолекулярных цепей («созревание» ЦСР) при комнатной температуре составляет от 3 до 6 часов. Введение в созревший ЦСР незначительного количества ($\leq 0.01\%$) инициатора гелеобразования (соли металлов – сульфаты, хлориды, вольфраматы, молибдаты и др.) вело к, практически, мгновенному образованию пространственной сетки СМГ. Показано, что на строение и морфологию СМГ существенное влияние оказывает заряд катиона и аниона. Установлена возможность получения ЦСР и СМГ с использованием D_2O .
2. Исследовано влияние облучения (УФ излучение и дневной свет) на созревший ЦСР и СМГ. Показано, что под действием облучения происходит восстановление $Ag(I)$ до $Ag(0)$ и образование наночастиц серебра (НЧС), покрытых молекулами МС и «обрывками» супрамолекулярных цепей. При этом ЦСР и СМГ окрашивались сначала в желтый, а затем коричневый цвет. СМГ постепенно разрушался.
3. Установлена хорошая смешиваемость водных растворов ЦСР с водными растворами поливинилового спирта (ПВС), карбоксиметилцеллюлозы (КМЦ) и полигуанидина (ПГ). Получены прочные пленки при содержании ПВС и КМЦ в смешанном растворе 1-2%. Из-за низкой молекулярной массы ПГ пленки получить не удалось.
4. Доказаны хорошие антибактериальные и цитостатические свойства новых ЦСР и СМГ. Обнаружено, что смешанный раствор на основе L-цистеина, ацетата серебра и ПГ обладал воздействием на более широкий круг бактерий, так как ПГ дополнительно сам обладает антибактериальными свойствами.

Достоверность и обоснованность результатов исследований обеспечена анализом литературных данных, последовательностью постановки исследовательских задач, комплексным использованием современных физико-химических методов регистрации и обработки экспериментальных данных, согласованностью полученных результатов с исследованиями других авторов.

Диссертация построена традиционно и включает введение, четыре главы основных результатов и выводов, список литературы, включающий 144 наименования, а также список опубликованных по теме диссертации работ. Диссертация содержит 150 страниц текста, включая 15 таблиц и 84 рисунка.

Во введении обоснована актуальность темы диссертации, сформулированы цель и задачи работы, указаны основные положения, выносимые на защиту, обозначены научная новизна, практическая и теоретическая значимость полученных результатов.

Первая глава «Супрамолекулярные гидрогели» содержит обзор литературы в области супрамолекулярной химии, дается классификация гелей, описаны известные и распространенные гели в природе. Особое внимание уделяется физическим супрамолекулярным гелям, пространственная сетка которых построена за счет слабых нековалентных взаимодействий между простейшими низкомолекулярными соединениями, в первую очередь аминокислотами. Обсуждаются процессы самоорганизации в водном растворе L-цистеина и нитрата серебра (цистеин-серебряный раствор – ЦСР), приводящие к образованию супрамолекулярного геля (СМГ). Характерной особенностью недавно открытого СМГ являлась низкая концентрация растворенного в воде вещества (~ 0.01%), явление тиксотропии и высокие антибактериальные свойства. Рассмотрены физико-химические методы исследования строения и свойств СМГ и возможные области их использования.

Во второй главе «Объекты и методы исследования» представлены химические реактивы и полимеры, используемые в работе, методики получения ЦСР и СМГ на основе водных растворов L-цистеина и солей серебра (ацетата, нитрата и нитрита серебра) и подготовки их к исследованиям. В настоящей работе впервые были синтезированы СМГ с использованием L-цистеина и ацетата серебра. Рассмотрены методики проведения антибактериальных испытаний и облучения растворов и гелей в видимом и УФ диапазонах электромагнитного излучения. Описан комплекс физико-химических методов исследования, применяемых при изучении строения и свойств СМГ, образующихся в процессе самоорганизации: Фурье-ИК и УФ спектроскопия, просвечивающая и сканирующая электронная микроскопия (ПЭМ и СЭМ), электронография, спектроскопия ядерного

магнитного резонанса (ЯМР), динамическое светорассеяние (ДСР) и измерение дзета-потенциала, кондуктометрия, элементный анализ, вискозиметрия, рН-метрия и др.

Совокупность использованных экспериментальных методов и адаптированных к решению поставленных задач методик в диссертации, а также умение использовать современные методы исследования в научно-исследовательской работе свидетельствуют о высокой квалификации Адамян А.Н.

В третьей главе «Процессы самоорганизации в водном растворе L-цистеина и ацетата серебра» рассмотрен синтез нового ЦСР и гидрогеля на его основе, а также описаны процессы самоорганизации, происходящие при образовании СМГ и влияние растворителя (H_2O) и D_2O) на процессы самоорганизации в растворе.

В четвертой главе «Исследование влияния дневного света, УФ облучения и водорастворимых полимеров на строение и физико-химические свойства ЦСР и СМГ» рассмотрено влияние ПВС, ПГ и КМЦ, а также дневного света и УФ облучения на морфологию и свойства ЦСР и СМГ.

Выводы, сделанные автором на основании всего объема полученных экспериментальных данных в третьей и четвертой главах полно и четко отражают основные достижения проведенного исследования. Проведенное Адамян А.Н. исследование свидетельствует о том, что автор в достаточной мере владеет методами научного анализа, обладает достаточно высоким уровнем подготовленности в области теории и практики научных исследований.

По теме диссертации опубликовано: 15 печатных работ в журналах, входящих в список рецензируемых журналов, рекомендованных ВАК, и международных баз цитирования. Полученные результаты докладывались автором на 32 Всероссийских и Международных конференциях по профилю выполнявшихся исследований, а также защищены 2 патентами РФ на изобретение.

Исследования по теме диссертационной работы выполнялись при поддержке РФФИ (проекты №20-33-90096 «Синтез супрамолекулярных гидрогелей на основе L-цистеина, ацетата серебра и водорастворимых полимеров, проявляющих антибактериальную и цитостатическую активность» и №18-33-00146 «Серосодержащие аминокислоты как прототипы новых низкомолекулярных загустителей»). Работа над диссертационной работой была поддержана также стипендией Президента РФ (2021).

Научные публикации и автореферат полностью отражают содержание и основные выводы диссертации и положения, выносимые на защиту.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Результаты диссертационной работы Адамян А.Н., разработанный способ получения бактерицидных цистеин-серебряного раствора, супрамолекулярного гидрогеля и пленочных материалов на их основе, а также СМГ с НЧС могут быть рекомендованы к использованию в Институте биоорганической химии им. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, Институте нефтехимического синтеза им. А.В. Топчиева РАН, Институте физической химии и электрохимии им. А.Н. Фрумкина РАН, Московском государственном университете им. М.В. Ломоносова, Санкт-Петербургском государственном университете, Институте высокомолекулярных соединений РАН, НИИ биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича, Тверском государственном медицинском университете, а также фармацевтическим предприятиями и научно-исследовательским институтам, занимающимися разработкой новых бактерицидных, противоожоговых и других лечебных препаратов.

Вместе с тем, по диссертационной работе Адамян А.Н. имеются следующие замечания и вопросы:

1. Обсуждение данных метода ДСР следует расширить и детализировать, включая индекс полидисперсности для образцов.
2. Что подразумевается под дневным светом? Как влияет длина волны излучения на образование НЧС?
3. Следует указать, какие критерии используются для доказательства завершения процесса созревания ЦСР и СМГ.
4. В диссертации установлено, что при облучении УФ и видимым светом образуются НЧС, состоящие из металлического ядра и оболочки (продукты разрушения супрамолекулярных цепей, образованных молекулами меркаптида серебра). Вопрос: а как эти НЧС будут работать в бактерицидном плане?
5. Нет полного соответствия между данными методов ДСР и СЭМ, почему?

В целом, высказанные замечания не снижают общей ценности и высокой оценки диссертационной работы Адамян А.Н., на тему «Процессы самоорганизации в водных растворах L-цистеина с участием солей серебра, водорастворимых полимеров и под воздействием облучения», выполненной на

современном научном уровне. Представленная диссертация является самостоятельным исследованием и завершенной научно-квалификационной работой. Вышеперечисленные замечания не подвергают сомнению высокое качество полученных экспериментальных данных, а также выводов работы и не снижают благоприятного впечатления о диссертационной работе

Содержание диссертации соответствует задачам, сформулированным в паспорте специальности 1.4.4. – Физическая химия по пунктам: (4) – Теория растворов, межмолекулярные и межчастичные взаимодействия. Компьютерное моделирование строения, свойств и спектральных характеристик молекул и их комплексов в простых и непростых жидкостях, а также ранних стадий процессов растворения и зародышеобразования; (7) – Изучение физико-химических свойств изолированных молекул и молекулярных соединений при воздействии на них внешних электромагнитных полей, потока заряженных частиц, а также экстремально высоких/низких температурах и давлениях; (12) – Физико-химические основы процессов химической технологии и синтеза новых материалов.

Таким образом, диссертационная работа Адамян А.Н. «Процессы самоорганизации в водных растворах L-цистеина с участием солей серебра, водорастворимых полимеров и под воздействием облучения» представляет собой полноценную, завершенную научно-квалификационную работу и соответствует всем требованиям, предъявляемым к работе на соискание ученой степени кандидата химических наук, обозначенным в п.п. 9-14 Положения ВАК «О порядке присуждения ученых степеней», утвержденном постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. №842 (с изменениями, внесенными Постановлением Правительства РФ от 21.04.2016 г № 335), а ее автор, Адамян Анна Нориковна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.4 – Физическая химия.

Отзыв ведущей организации на диссертацию Адамян Анны Нориковны подготовил ведущий научный сотрудник лаборатории Реологии полимеров, доктор физико-математических наук по специальности по специальности 1.4.7 – высокомолекулярные соединения, Субботин Андрей Валентинович.

Работа рассмотрена и обсуждена на заседании секции «Органическая химия» Ученого совета Федерального государственного бюджетного учреждения науки Ордена Трудового Красного Знамени Института нефтехимического синтеза им. А.В. Топчиева Российской академии наук 5 сентября 2023 г., протокол № 3, отзыв одобрен в качестве отзыва ведущей организации.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Ордена Трудового Красного Знамени Институт нефтехимического синтеза им. А.В. Топчиева Российской академии наук (ИНХС РАН).

Почтовый адрес: 119991, ГСП-1, Москва, Ленинский проспект, 29.

Тел.: 8(495)647-59-27*169

e-mail: avsu@mail.ru

Доктор физико-математических наук,
ведущий научный сотрудник
лаборатории реологии полимеров ИНХС РАН

А.В. Субботин

Подпись д.ф.-м.н. Субботина А.В. заверяю,
Ученый секретарь ИНХС РАН,
д.х.н., доцент



Ю.В. Костина