

Отзыв официального оппонента

на диссертацию Перевозовой Татьяны Викторовны на тему:
«Супрамолекулярные системы на основе водных растворов L-цистеина, его производных и солей серебра», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.4 – Физическая химия

Диссертационная работа Перевозовой Татьяны Викторовны посвящена исследованию процессов самоорганизации и гелеобразования в водных растворах производных L-цистеина – N-ацетил-L-цистеина (НАЦ), 3-меркаптопропионовой кислоты (МПК)а, цистеамина (ЦА) с участием солей серебра (AgNO_2 , AgNO_3).

Актуальность темы диссертационного исследования обусловлена, с точки зрения физической химии, необходимостью выявления достоверных механизмов самоорганизации в супрамолекулярных системах, а с практической точки зрения – все возрастающими потребностями и спектром применения бактерицидных материалов в медицинских целях, косметологии, а также для биотехнологических и биомедицинских приложений.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Сформулированные в диссертации научные положения, выводы и рекомендации являются **обоснованными и достоверными** и основываются на большом объеме согласующихся между собой и хорошо воспроизводимых экспериментальных данных, полученных с применением комплекса современных физико-химических методов исследования, а также на грамотном использовании актуальных литературных источников при обсуждении полученных результатов. Результаты диссертационной работы Перевозовой Т. В. являются продолжением более ранних работ научной школы кафедры физической химии Тверского государственного университета.

Практическая значимость работы заключается:

- в разработке физико-химических основ получения бактерицидных супрамолекулярных систем и гелей на основе цистеина и его производных;
- в получении новых лечебных субстанций с антибактериальными свойствами;
- в возможности использования полученных данных и предложенных механизмов для аналогичных самоорганизующихся систем, включающих полифункциональные мономеры и ионы металлов, что приведет к расширению ассортимента медицинских и других препаратов.

Новизна научных положений и выводов состоит в том, что в работе:

- на основе сравнительного анализа процессов самоорганизации в водных растворах разных аминокислот (L-цистеин и НАЦ), МПК и ЦА обоснован механизм процессов самоорганизации и гелеобразования в системах тиолсодержащих аминокислот с солями серебра, установлена роль функциональных групп аминокислот в этих процессах;
- путем сравнения систем с солями AgNO_2 и AgNO_3 показано различие в механизмах молекулярной самосборки в рассматриваемых растворах с участием этих двух солей серебра;
- установлено, что гидрогели и водные растворы на основе L-цистеин/ AgNO_2 и N-ацетил-L-цистеин/ AgNO_2 обладают высокими бактерицидными свойствами, а гели на основе L-цистеина и AgNO_2 дополнительно антираковыми свойствами.

Общая характеристика работы.

Диссертация имеет традиционную структуру, состоит из введения, 4 глав, основных результатов и выводов, а также списка литературы (199 наименований). Работа содержит 160 страниц основного текста, включая 46 рисунков и 11 таблиц.

Структура и оформление диссертации соответствуют требованиям, установленным п.30 «Положения о диссертационном совете».

Во введении обоснована актуальность работы, сформулирована цель исследования и вытекающие из нее задачи. Также приведены сведения о научной новизне и практическая значимость работы, перечислены положения, выносимые на защиту. Имеются сведения, подтверждающие достоверность полученных результатов и выводов. Выделен личный вклад автора в диссертационную работу.

В аналитическом обзоре литературы (первая глава, «Супрамолекулярные гели (СМГ). Получение, строение, свойства, классификация и методы их исследования») в полной мере отражено современное состояние отрасли физхимии, посвященной формированию СМГ на основе низкомолекулярных соединений. Приведены известные данные о способах получения и свойствах СМГ на основе водных растворов L-цистеина и некоторых солей серебра. Сделан вывод о целесообразности исследования подобных СМГ с точки зрения фундаментального и прикладного аспекта проблемы.

На основании критического анализа представленной в аналитическом обзоре информации, который показал отсутствие систематического исследования особенностей формирования СМГ в данных системах, сформулированы цель и задачи исследования.

Во второй главе (методическая часть) приведены объекты и методы исследования. В работе были использованы современные информативные физико-химические методы исследования и оборудование: УФ спектроскопия, ИК-Фурье спектроскопия, динамическое светорассеяние для анализа распределения рассеивающих частиц в растворах по размерам и их дзета-потенциала, вискозиметрия, сканирующая и просвечивающая микроскопия, элементный анализ, методы изучения антибактериальной активности и метаболической активности раковых клеток.

Третья глава «Процессы самоорганизации и гелеобразования в водных растворах на основе L-цистеина и AgNO_2 » посвящена обсуждению полученных экспериментальных данных. Представление результатов работы отличает структурированность, логичность и последовательность проведения экспериментальной работы. Вначале автор определил концентрационные диапазоны дисперсной фазы в цистеинсодержащих растворах, при которых наблюдается процесс гелеобразования. Происходящие при этом изменения цвета раствора автор связал с образованием наночастиц серебра. Установлено также, что при использовании нитрита серебра отпадает необходимость введения в раствор инициаторов гелеобразования.

Автор изучила реологические свойства полученных растворов и выяснила, что на кривых зависимости вязкости от времени наблюдается резкое возрастание значений вязкости с выходом на плато в момент образования геля. Взаимодействие L-цистеина с солями серебра в водных растворах исследовано при помощи метода ИК-Фурье спектроскопии. При этом автор выяснила, что взаимодействие L-цистеина с солями серебра происходит по тиольной SH-группе с образованием меркаптида серебра (МС); при этом в спектрах исчезает полоса поглощения валентных колебаний SH-группы с максимумом $\sim 2551 \text{ см}^{-1}$. Молекулы МС, будучи цвиттер-ионами, в растворе связываются между собой за счет донорно-акцепторного взаимодействия. Формирование супрамолекулярных цепочечных структур типа $-\text{Ag-S}---\text{Ag-S}---\text{Ag-S}$ в результате донорно-акцепторного взаимодействий между молекулами МС подтверждено методом УФ-спектроскопии. Этот же метод позволил по появлению полосы плазмонного резонанса предположить возникновение в растворах наночастиц восстановленного серебра. Пространственная структура полученных гидрогелей изучена по микроснимкам СЭМ, их состав с помощью элементного анализа.

Весьма интересен раздел диссертации 3.8, в котором автор ставит перед собой задачу предложить, на основе комплекса полученных данных, механизм самоорганизации в исследуемых растворах. Сначала образуются молекулы меркаптида серебра, которые в виде цвиттер-ионов связываются между собой за счет донорно-акцепторного взаимодействия между атомами серы и серебра, образуя супрамолекулярные цепочки. Вследствие

окислительно-восстановительной реакции при использовании нитрита серебра образуются стабилизированные аминокислотой наночастицы серебра. Пространственная сетка образуется за счёт водородных связей между функциональными группами молекул в растворе.

Четвертая глава «Процессы самоорганизации в водных растворах на основе производных L-цистеина и солей серебра, а также биоактивные свойства растворов и гелей на основе НАЦ в сравнении с L-цистеином» содержит новые данные, на основании которых Перезовова Т. В. установила влияние различных функциональных групп аминокислот на процесс самоорганизации. Для этого ею были взяты производные цистеина, в котором отсутствуют те или иные группы. Методами УФ-спектроскопии, динамического светорассеяния и электронной микроскопии удалось доказать, что для образования супрамолекулярного геля необходимо наличие всех трех группировок (тиольной, карбоксильной и аминной) в производной L-цистеина, как, например, в НАЦ. Поэтому можно заключить, что процесс самоорганизации в водных растворах производных начинается с быстрой реакции образования МС путем замещения атома водорода на атом серебра в тиольной группировке и далее происходит «созревание» раствора с образованием супрамолекулярных цепей из молекул МС. При этом необходимым условием для образования пространственной сетки геля из супрамолекулярных цепей является наличие в молекуле производной L-цистеина всех трех функциональных групп. Нитрит серебра также играет существенную роль в процессе формирования пространственной сетки, приводя к ее нарушению в ряде случаев.

Важным научным достижением считаю также полученные в работе данные по антибактериальной активности и цитотоксическим свойствам L-цистеина и НАЦ с AgNO_2 , эти системы ранее не были исследованы. Заслуживает внимания тот факт, что растворы приводят к существенной гибели раковых клеток и, в то же время, проявили отсутствие токсического воздействия на нормальные клетки человека (эмбриональные фибробласты).

Диссертационная работа Перезовой Т.В. завершается заключением, в котором представлены результаты и выводы, в полной мере отражающие основное содержание диссертации. Следует отметить, что сформулированные в диссертации **положения, выводы и рекомендации являются полностью научно обоснованными**, поскольку основываются на экспериментальном материале, полученном с привлечением современных физико-химических методов исследования, и свидетельствуют о достаточно высокой научной квалификации автора. Хорошо согласуемые между собой результаты работы являются базисом решения актуальной проблемы, имеющей важное как научное, так и прикладное значение **и соответствуют поставленным в исследовании целям и задачам диссертационной**

работы. Диссертационную работу характеризует внутреннее единство всех частей. Она хорошо оформлена и снабжена достаточным объемом иллюстративного материала в виде таблиц и большого числа рисунков.

Работа Перевозовой Т. В. прошла апробацию, её результаты представлены в 10 публикациях, включая статьи в периодических российских журналах, включенных в список ВАК и международные базы данных, в 1 патенте Российской Федерации, доложены на международных конференциях. Автореферат и публикации автора отражают основное содержание диссертационной работы.

Вопросы по диссертационной работе:

1. В разделе 3.8 сделано предположение, что пространственная структура геля образуется, в том числе, за счет водородных связей между группами $-OH$ и $-COOH$. Автор полагает, что OH -группы появляются в результате реакции диазотирования. Как это доказано? Как вообще доказано, что прошла реакция диазотирования в данной системе? И обязательно ли появление OH -групп для образования водородных связей в системе?
2. Методом светорассеяния определены размеры частиц в растворах (например, рис. 4.7, 4.8). Хотелось бы услышать мнение автора, каков состав этих наночастиц и что их стабилизирует?
3. Поясните подробнее значение водородного показателя (pH) раствора для процессов самоорганизации исследованных систем.

Замечания по оформлению диссертации:

1. Имеют место опечатки (по тексту), незаконченные фразы (например, стр. 162), неудачные выражения (например, «разные зарядовые соотношения» на стр. 113).
2. На некоторых рисунках с УФ-спектрами сложно выявить те или иные полосы поглощения.

Отмеченные вопросы и замечания не снижают общее впечатление о высоком научном уровне и практической ценности диссертации.

Заключение

Диссертация Перевозовой Татьяны Викторовны «Супрамолекулярные системы на основе водных растворов L-цистеина, его производных и солей серебра» представляет собой законченную научно-квалификационную работу, в которой научно обоснованы механизмы самоорганизации в системах тиолсодержащих аминокислот с солями металлов, имеющие важное значение для развития представлений о фундаментальных процессах гелеобразования в физической химии. Диссертационная работа соответствует требованиям пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней»,

предъявляемым ВАК РФ к кандидатским диссертациям и паспорту специальности 1.4.4 – Физическая химия» в части пунктов:

7) Макрокинетика, механизмы сложных химических процессов, физикохимическая гидродинамика, растворение и кристаллизация; 8) Динамика элементарного акта химических реакций. Механизмы реакции с участием активных частиц; 9) Связь реакционной способности реагентов с их строением и условиями протекания химической реакции; 12) Физико-химические основы процессов химической технологии и синтеза новых материалов.

Считаю, что цель исследования достигнута, а поставленные в работе задачи решены. Автор работы Перевозова Татьяна Викторовна заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.4 – Физическая химия.

Официальный оппонент

доктор химических наук (02.00.04 – Физическая химия)
заведующий кафедрой химических технологий имени проф. А.А. Хархарова
Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения
высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет
промышленных технологий и дизайна»

Сашина Елена Сергеевна

Контактная информация:

Россия, 191186, Санкт-Петербург, ул. Большая Морская, 18
тел. +7 (911) 215-51-25
e-mail: e.sashina@mail.ru