

Отзыв официального оппонента  
на диссертационную работу Перевозовой Татьяны Викторовны  
«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

Гели представляют собой уникальный вид мягких материалов, построенные из жидкости, заключенной в каркас из переплетенных макромолекул. Такие материалы близки по механическим и физико-химическим свойствам к мягким тканям живых организмов и востребованы в фармакологии, косметологии, сельском хозяйстве, оптике, электронике, тонкой химической технологии. «Идеальный» гель с точки зрения экологических и технологических требований современности должен одновременно удовлетворять нескольким жестким критериям: 1) обладать требуемым сочетанием механических прочности и эластичности; 2) быть «сборно-разборным», т.е. легко образуемым и легко утилизируемым; 3) проявлять стимул-чувствительные свойства; 4) быть биоразлагаемым. Дизайн таких гелей и выявление фундаментальных физико-химических основ их образования является одной из важнейших задач современной супрамолекулярной химии. Именно такую задачу решает диссертационная работа Перевозовой Т.В., что обуславливает безусловную **актуальность** выбранной темы.

Диссертация посвящена получению и изучению физико-химических и биоактивных свойств супрамолекулярных низкодисперсных биосовместимых гидрогелей на основе L-цистеина, его производных и солей серебра. В работе впервые показана возможность самосборки нанокомпозитных супрамолекулярных гелей с включенными в них наночастицами металлов в одну стадию, выявлены условия такой самосборки, показана роль функциональных групп в процессах гелеобразования, что составляет несомненную **научную новизну** данной работы. **Практическая значимость** работы заключается в разработке новой методики получения супрамолекулярных гелей с включенными в них наночастицами серебра. Такие гели могут быть использованы в качестве противомикробных и противораковых препаратов пролонгированного действия, а также как эффективные катализаторы и фоточувствительные агенты.

Диссертационная работа написана по традиционной схеме, включает в себя введение, литературный обзор, экспериментальную часть, обсуждение результатов, заключение, выводы, список литературы (199 наименований). Диссертация изложена на 160 страницах, проиллюстрирована 46 рисунками и 11 таблицами.

Во **введении** обоснованы актуальность, диссертации, сформулированы цели и задачи исследования, выделены научная новизна и практическая значимость полученных результатов.

**Литературный обзор** состоит из 8 разделов, построенных по иерархическому принципу от общего к частному. Вначале идет знакомство с общими положениями супрамолекулярной химии, описывается многообразие и принципы построения супрамолекулярных структур (разделы 1.1. – 1.2.). Далее описывается место супрамолекулярных гелей (СМГ) как среди супрамолекулярных структур, так и среди других классов полимерных гелей, детально излагаются принципы их получения, методология исследования и практическая значимость (разделы 1.3. – 1.7.). Наконец, автор переходит к подробному описанию СМГ на основе L-цистеина и солей серебра – объектов, максимально близких по химической природе к объектам, исследуемым в диссертации.

Следует отметить, что литературный обзор достаточно подробный и хорошо сбалансированный, написан на современном уровне и включает в себя 155 ссылок как на «классические» работы, так и на публикации совсем свежие, включая работы 2022-2023 годов. Из них 38 ссылок относятся к работам, опубликованным за последние 5 лет (2018-2023), что дополнительно подтверждает актуальность выбранной темы. Перезововой Т.В. удалось достаточно полно обрисовать место проводимого ею диссертационного исследования в общем спектре работ в области СМГ и четко обозначить тот круг вопросов, который необходимо решить для дальнейшего прогресса в этой области: выявление роли химической природы функциональных групп и химической природы ионов солей в образовании СМГ и проявляемого ими комплекса физико-химических свойств. Именно эти актуальные вопросы и стали предметом исследований в диссертационной работе.

В **экспериментальной части** приведены характеристики использованных в работе реактивов, описаны методики приготовления цистеин-серебряных растворов (ЦСР), перечислены физико-химические методы исследования, приведены протоколы тестирования антибактериальной и противораковой активности ЦСР. Следует отметить представительный набор и сбалансированность примененных автором методов исследования, позволивших ей одновременно следить за изменениями системы на уровне функциональных групп (ИК- и УФ-спектроскопия), на структурном уровне (вибрационная вискозиметрия, динамическое светорассеяние, просвечивающая и сканирующая электронная микроскопия, рентгеновская спектрометрия) и на уровне проявления системой макроскопических свойств (рН-метрия, визуальные наблюдения, измерения электрофоретической подвижности частиц). Такой комплементарный набор методов позволил автору

получить достоверное и достаточно исчерпывающее представление о наблюдаемых в системе молекулярных и надмолекулярных явлениях и процессах.

Основное содержание работы разбито на две главы № 3 и № 4

**Третья глава** полностью посвящена системе на основе L-цистеина и нитрита серебра ( $\text{AgNO}_2$ ). Впервые обнаружено формирование СМГ без введения специальных инициаторов (солей металлов), выявлены условия образования СМГ: определенный концентрационный диапазон содержания L-цистеина (0.01 – 0.05 моль) и определенное стехиометрическое соотношение компонентов: L-цистеин:  $\text{AgNO}_2 = 1.00 - 1.25$ . Изучена кинетика гелеобразования и предложен трехступенчатый механизм формирования СМГ. На первом этапе параллельно идут процессы образования цистеин-серебряных комплексов с последующей «полимеризацией» этих комплексов в супрамолекулярные цепочки, и химические процессы восстановления наночастиц серебра. На втором этапе идут процессы совместной кластеризации наночастиц серебра и супрамолекулярных цепей в устойчивые положительно заряженные надмолекулярные ассоциаты диаметром 50 – 70 нм. На третьем этапе происходит медленное «сшивание» этих ассоциатов за счет протекания реакции диазотирования и образования спиртовых групп  $-\text{OH}$ , комплементарных к  $-\text{COOH}/-\text{COO}^-$ . Наночастицы серебра (НЧС) создают дополнительные узлы сетки и повышают её прочность, однако если размеры НЧС превышают некоторые пороговые значения, они становятся седиментационно неустойчивыми и выделяются из СМГ в отдельную фазу.

Таким образом, в работе впервые предложен способ получения нанокompозитных супрамолекулярных гелей в одну стадию, в бессолевых растворах и без добавления инициатора, за счет параллельного протекания реакций образования супрамолекулярных цепочек и окислительно-восстановительных реакций с участием ионов серебра. Запуск параллельной реакции восстановления серебра осуществлен простой заменой нитрат-анионов на нитрит-анионы. Полученный результат, безусловно имеет важнейшее научное, технологическое и практическое значение, что выразилось в получении автором и её научными руководителями патента РФ № 2761210 (приоритет от 26.02.2021, зарегистрирован 06.12.2021.)

**Четвертая глава** состоит из двух подразделов. В первом подразделе рассматриваются ближайшие химические аналоги L-цистеина: N-ацетил-L-цистеин (НАЦ), цистеамин (ЦА) и 3-меркаптопропионовая кислота (МПК). Показано, что: 1) в системе НАЦ -  $\text{AgNO}_2$  не образуется ни наночастиц, ни СМГ, ни даже супрамолекулярных цепочек; 2) в системе НАЦ -  $\text{AgNO}_3$  образуются «слабые неустойчивые гели»; 3) в системах ЦА -  $\text{AgNO}_3$  и МПК -  $\text{AgNO}_3$  образуются супрамолекулярные цепочки и даже надмолекулярные кластеры размером 50 – 60

нм (ЦА -  $\text{AgNO}_3$ ), однако процесса созревания геля в этом случае не происходит. На основании полученных результатов Перезовова Т.В. делает вывод о том, что для процесса гелеобразования необходимо наличие всех трёх функциональных групп: -SH,  $-\text{NH}_2$  и  $-\text{COOH}$ . Этот вывод, безусловно является достоверным и обоснованным.

Проведенные автором исследования позволяют провести некоторую качественную аналогию процессов образования СМГ с реакциями поликонденсации. Для образования линейных супрамолекулярных цепочек необходимы «мономеры» с двумя валентностями, в роли которых выступают ионы серебра и атомы серы. Избыток одного из мономеров ограничивает рост цепи. Для «трехмерной конденсации» один из мономеров должен содержать дополнительные комплементарные группы для поперечного сшивания, в общем случае их должно быть две. Если же комплементарности групп недостаточно, то для гелеобразования в систему надо вводить «сшиватель», в роли которого выступают низкомолекулярные электролиты или молекулы спиртов.

В целом, в этой части работы автором внесен заметный вклад в понимание взаимосвязи характера межмолекулярных взаимодействий в системе и макроскопических свойств образуемых СМГ, что позволяет существенно продвинуться в вопросах прогнозирования свойств СМГ, исходя из химической природы их низкомолекулярных составляющих.

Второй подраздел этой главы посвящен потенциальному практическому применению изученных супрамолекулярных систем в биомедицинских целях. Наглядно продемонстрированы антибактериальные свойства систем L-цистеин/ $\text{AgNO}_2$  и  $\text{HAIC}/\text{AgNO}_2$ , а также противораковая эффективность системы L-цистеин/ $\text{AgNO}_2$  и отсутствие противораковой эффективности для системы  $\text{HAIC}/\text{AgNO}_2$ . Анализ полученных результатов позволил автору связать антибактериальную активность с присутствием в системе свободных ионов серебра, а противораковую активность – с наличием наночастиц этого металла. В этом подразделе автору удалось установить связь между фундаментальными физико-химическими характеристиками системы и их практической значимостью, что логично завершает проведенное диссертационное исследование.

Приведенные в диссертационной работе Перезовой Т.В. данные, безусловно, являются достоверными. Достоверность полученных данных подтверждается, во-первых, представительным набором использованных в работе современных инструментальных физико-химических методов исследования. Во-вторых, воспроизводимостью полученных результатов в повторных экспериментах. В-третьих, хорошей корреляцией полученных результатов с данными литературы по близким к диссертационному исследованию темам. В-четвертых, публикацией

диссертационных данных в рецензируемых научных журналах и многократной апробацией результатов работы на научных конференциях и семинарах.

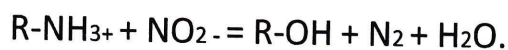
Следует отметить, что диссертационная работа Перевозовой Т.В. хорошо структурирована и иллюстрирована, выводы в конце работы являются обоснованными и логически вытекают из представленного автором экспериментального материала.

Автореферат полностью отвечает содержанию диссертационной работы, изложен четким и понятным языком.

По материалам диссертации опубликовано 10 статей в журналах, 7 из которых входят в список рецензируемых журналов, рекомендованных ВАК, 3 из них индексируются в базах данных WoS и Scopus. По материалам работы имеется патент РФ на изобретение. Результаты работы были доложены автором на 14 Всероссийских и Международных конференциях по профилю выполнявшихся исследований.

По работе можно сделать ряд замечаний:

- 1) Приведенная в диссертации и автореферате реакция diazotирования (3.2. в диссертации, (1) в автореферате) не соответствует её словесному описанию в тексте



В автореферате написано: «Из слабой азотистой кислоты в кислой среде, формируется катион нитрозония ( $NO^+$ ) согласно реакции diazotирования аминокетильной группы L-цистеина». Однако, как видно из уравнения, иона нитрозония в нем нет вообще, ни в правой, ни в левой части. Далее, с помощью этого уравнения объясняется происходящее во время созревания геля понижение pH в системе (таблица 3.2. в диссертации). В тексте диссертации (стр. 93) читаем: «После окончания процесса гелеобразования (5 дней) величина pH составляет 2.90 и 3.11 для разных соотношений (табл. 3.2), что связано с уменьшением количества  $OH^-$  за счет реакции diazotирования». Опять же, ни в левой, ни в правой части уравнения (3.2.) нет свободных ионов  $H^+$   $OH^-$ , поэтому неясно, как протекание такой реакции может изменять значение pH.

Хотелось бы увидеть корректное уравнение/уравнения химических реакций образования иона нитрозония и diazotирования.

- 2) Образование наночастиц серебра является важнейшим результатом данной диссертационной работы. Однако нигде не приведены химические уравнения восстановления серебра из его катиона. Что является восстановителем:  $-SH$  или  $NO_2^-$ ? Как протекает реакция? Химию этого процесса тем более важно понять,

- чтобы объяснить, почему в системе L-цистеин/AgNO<sub>2</sub> образование наночастиц серебра наблюдается, а в системе НАЦ/AgNO<sub>2</sub> – нет? Окислительно-восстановительный набор один и тот же (Ag<sup>+</sup>, NO<sub>2</sub><sup>-</sup>, -SH), концентрации реагентов те же, pH близки (3.31 для L-цистеин/AgNO<sub>2</sub> и 2.95 для НАЦ/AgNO<sub>2</sub>). В первом случае наночастицы есть, во втором – нет. Почему?
- 3) В главе 4 исследованы системы на основе НАЦ, ЦА и МПК с AgNO<sub>3</sub>, и их поведение сравнивается с описанной в литературном обзоре системой L-цистеин/AgNO<sub>3</sub>. В первых трех случаях образования прочных устойчивых гидрогелей не наблюдалось. Однако в литературном обзоре (стр. 57) относительно системы L-цистеин/AgNO<sub>3</sub> сказано: «Было установлено, что процесс гелеобразования значительно инициируется добавлением в ЦСР электролитов с определенными анионами [1] или разбавлением раствора некоторыми водорастворимыми жидкими неэлектролитами, например, спиртами [140].» Однако в проведенном автором исследовании, судя по всему, инициаторы гелеобразования не использовались. Тогда возникает вопрос, насколько корректен проведенный в диссертации сравнительный анализ способности таких систем к гелеобразованию, если они сравниваются при различных условиях?
- 4) При описании системы НАЦ/AgNO<sub>3</sub> автором постулируется образование «слабых неустойчивых гелей» (диссертация, стр. 107). Однако этот термин никак не поясняется. Что значит «слабый»? И что значит «неустойчивый»? В диссертации нет оценки прочности такого геля по пятибалльной шкале, также отсутствуют результаты динамического светорассеяния по этой системе. Поэтому из приведенных данных трудно составить какое-либо представление о том, что же из себя представляют системы НАЦ/AgNO<sub>3</sub> с точки зрения СМГ, почему процесс какого-то гелеобразования в них происходит, но не идет до конца?
- 5) В диссертации есть ряд небрежностей в оформлении, которые могут запутать читателя и затруднить восприятие. Например, трудно понять, что означают приведенные в клеточках таблицы 2.1 диссертации соотношения типа 0.30/0.21, 3.00/2.10 и др. Если 0.30 и 0.21 – это абсолютные мольные концентрации (в миллимолях), то почему ни их значения, ни даже их сумма не равны 1 мМ? А если это не абсолютные мольные концентрации, тогда что? Другой пример. На рис. 3.2. диссертации по оси X гелеобразование происходит при мольных соотношениях компонентов 3 и 4, в тексте сверху сказано, что это мольные соотношения 1.00/1.00 и 1.00/1.25 (стр. 77 диссертации). Наконец, на стр. 112 диссертации введен очень интересный термин «надмолекулярный мономер». Хотелось бы понять, что это значит.

Все вышеуказанные замечания носят частный характер, не затрагивают актуальность, научную новизну работы и сделанные в ней выводы, не снижают научную и практическую значимость диссертационной работы Перевозовой Т.В., которая представляет собой законченную научно-квалификационную работу, выполненную на высоком научном уровне.

Оценивая диссертационную работу Перевозовой Т.В. «Супрамолекулярные системы на основе водных растворов L-цистеина, его производных и солей серебра» в целом, следует отметить, что по актуальности, научной новизне, практической значимости, объему проведенных исследований она полностью соответствует требованиям ВАК РФ, предъявляемым к кандидатским диссертациям (пп. 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ № 842 от 24 сентября 2013 г.) Результаты работы соответствуют паспорту специальности 1.4.4. – Физическая химия п. 4, 8, 9, 12 а ее автор, Перевозова Татьяна Викторовна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.4. – Физическая химия.

Официальный оппонент,  
доктор химических наук (02.00.06 – Высокомолекулярные соединения, химические науки), доцент кафедры высокомолекулярных соединений химического факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»

Лысенко Евгений Александрович

119991, Россия, г. Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 40  
химический факультет МГУ, лабораторный корпус «А»  
Тел.: +7(495) 939-54-19  
e-mail: lysenkoea@my.msu.ru; ealysenko@rambler.ru

Дата: «02» февраля 2024 г.

Подпись Лысенко Е.А. удостоверяю:

И.о. декана химического факультета  
Московского государственного университета  
имени М.В. Ломоносова  
профессор, д.х.н.



Карлов С.С.