



**МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
(МИНОБРНАУКИ)**

**Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
ИНСТИТУТ БИООРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ
им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова
Российской академии наук
(ИБХ РАН)**

ул. Миклухо-Маклая, 16/10, ГСП-7, Москва, 117997. Для телеграмм: Москва В-437, Биоорганика
телефон: (495) 335-01-00 (канц.), факс: (495) 335-08-12, E-mail: office@ibch.ru, www.ibch.ru
ОКПО 02699487 ОГРН 1037739009110 ИНН/КПП 7728045419/772801001



УТВЕРЖДАЮ
Директор ИБХ РАН
академик РАН А.Г. Габиров

_____ 2024 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации на диссертацию Егорова Антона Романовича
«Экологические аспекты синтеза и потенциального использования новых систем на основе хитина и хитозана», представленную на соискание учёной степени кандидата химических наук по специальности 1.5.15 – Экология (химические науки)

Разработка подходов и методов зеленой химии имеет важное значение для экологии. Использование в химическом синтезе безопасных химических реагентов и растворителей, а также интенсификация химических реакций, позволяющая уменьшить количество токсичных реагентов, относятся в наиболее востребованным химическим решениям, способствующим снижению отрицательного влияния на окружающую среду. Представленная диссертационная работа посвящена разработке химических решений, представляющих несомненный интерес для современной экологии. Используемые в работе хитин и хитозан являются природными полимерами, характеризующимися выраженной биосовместимостью, биodeградируемостью и отсутствием токсичности. Таким образом, актуальность работы не вызывает сомнений.

Актуальность темы выполненной работы. Цель работы состояла в развитии методов зеленой химии для химической модификации хитина и хитозана, а также в

разработке новых малотоксичных высокоэффективных антибактериальных систем на основе хитозана. -

Первая часть работы связана с получением селенсодержащих производных хитина и хитозана, наночастиц на их основе, а также исследовании их противомикробной и каталитической активности. В диссертации разработаны методики синтеза катионных селенсодержащих производных хитозана под действием ультразвуковых колебаний, позволяющие не только сократить время реакции в сравнении с традиционными условиями, но и значительно снизить избыток хлорсодержащего алкилирующего реагента, что важно с экологической точки зрения. Кроме того разработаны методики сонохимического синтеза водорастворимых селенсодержащих производных хитина. В этом контексте важно отметить, что высокий интерес к хитозану в биомедицине обусловлен именно его растворимостью в воде. Известно, что хитозан получают путем длительной обработки хитина щелочами (щелочной гидролиз), которые являются опасными экологическими поллютантами. Предложенный диссертантом ультразвуковой способ химической модификации хитина с переводом его в водорастворимую форму значительно более привлекателен с точки зрения экологии. Кроме того, следует отметить, что все предложенные автором работы реакции протекают в-воде, т.е. самом экологически чистом растворителе.

В диссертации разработаны методики синтеза наночастиц из полученных полимеров путём ионотропного фелобразования с триполифосфатом натрия. Для полимеров и наночастиц на их основе автором была оценена каталитическая активность промышленно важного окисления спиртов в соответствующие карбонильные соединения на примере модельной реакции окисления 1-фенилэтилового спирта в ацетофенон бромом при комнатной - температуре. Наилучший каталитический эффект был достигнут при использовании наночастиц на основе производных хитозана с гидродинамическим диаметром 100–200 нм. Использование данных наночастиц помогло заменить токсичный хлорорганический растворитель дихлорметан (ПДК 50 мг/м³) на значительно менее токсичный ацетон (ПДК 200 мг/м³). В этом заключается важный экологический аспект полученных результатов.

В работе также были оценены противомикробные свойства селенсодержащих производных хитина, хитозана и наночастиц на его основе и выявлено, что наиболее активные наночастицы имели наименьший гидродинамический диаметр (около 100 нм) и высокий положительный ξ -потенциал (около +60 мВ). Разработанные системы характеризуются низкой токсичностью. Таким образом, синтезированные наночастицы

можно рассматривать как альтернативу традиционным антибиотикам, что также важно с точки зрения экологии.

Отдельная часть работы сфокусирована на разработке хитозановых для систем пролонгированного высвобождения антибиотика ципрофлоксацина.

Известно, что антибиотики практически не подвергаются биохимической трансформации в очистных сооружениях, а источниками загрязнений ими окружающей среды являются сточные воды агропромышленного комплекса, фармацевтических предприятий, а также учреждений здравоохранения. Важной стратегией устранения данной экологической проблемы является снижение и рационализация использования антибиотиков. Одним из решений данной проблемы является разработка систем с пролонгированным высвобождением антибиотиков, что позволяет сократить дозу препарата и частоту приёма. Во второй части диссертационной работы автором был получен ряд систем для пролонгированного высвобождения ципрофлоксацина. Было установлено, что загруженные им самоорганизующиеся наночастицы на основе конъюгатов без спейсера характеризуются хорошим профилем высвобождения лекарства, высокой антибактериальной активностью и низкой токсичностью *in vivo*. Кроме того, было показано, что для достижения терапевтического эффекта требовались меньшие дозы антибиотика.

Новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Научная новизна работы заключается в том, что (i) выявлены акустические условия, позволяющие интенсифицировать в взаимодействии в воде хитина и хитозана с бромидом 3-(хлорметил)-[1,2,4]селенадиазоло[4,5-а]пиридин-4-ия и ДЦК- опосредованное взаимодействие хитозана с ципрофлоксацином; (ii) в соответствии с принципами зеленой химии разработаны методики синтеза селенсодержащих производных хитина и хитозана; (iii) на основе хитозана впервые получен ряд систем пролонгированного высвобождения ципрофлоксацина: (a) конъюгаты ципрофлоксацин-хитозан без pH-чувствительного спейсера; (b) конъюгаты ципрофлоксацин-хитозан со спейсером; (c) загруженные ципрофлоксацином самособирающиеся наночастицы (на основе конъюгатов ципрофлоксацин-хитозан без спейсера); (d) загруженные наночастицы на основе конъюгатов ципрофлоксацин- хитозан без спейсера, полученные методом ионотропного гелеобразования; (e) загруженные наночастицы на основе конъюгатов ципрофлоксацин-хитозан со спейсером, приготовленным методом ионного гелеобразования; (iv) выявлена высокая противомикробная активность в сочетании с низкой токсичностью у селенсодержащих производных хитина и хитозана; (v) установлено, что загруженные ципрофлоксацином самоорганизующиеся наночастицы на основе конъюгатов без спейсера

характеризуются (1) хорошим профилем высвобождения антибиотика, (2) высокой антибактериальной активностью и низкой токсичностью *in vivo* и требуют меньшей дозы антибиотика для достижения терапевтического эффекта; (vi) выявлена высокая каталитическая активность наночастиц селенсодержащих производных в реакции окисления 1-фенилэтилового спирта в ацетофенон бромом при комнатной температуре.

Значимость для науки и практики полученных результатов. Практическая ценность диссертации состоит в том, что получили развитие методы зеленой химии в химической модификации хитина и хитозана; были синтезированы новые высокоэффективные «зелёные» катализаторы; были разработаны новые эффективные *in vivo* нетоксичные антибактериальные соединения.

Диссертация Егорова А.Р. представляет собой мультидисциплинарное комплексное исследование, в котором автором использованы самые современные физико-химические методы исследования.

Следует отметить, что результаты диссертационной работы опубликованы в 6 статьях в журналах, реферируемых базами данных WoS/Scopus, а также представлены на нескольких международных и всероссийских и конференциях.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы. Результаты работы могут быть использованы в преподавательской работе при чтении курсов в РУДН им. П. Лумумбы «Экологическая химия», «Химия окружающей среды», «Оценка вреда, причиненного окружающей среде», а также использоваться при выборе тематики и при подготовке выпускных квалификационных работ студентов бакалавриата и магистратуры.

Замечания по работе. При чтении диссертации возник ряд вопросов, замечаний и комментариев, среди которых следует выделить следующие:

1. Из работы не совсем понятно, чем обоснован выбор ципрофлоксацина, данного pH-чувствительного спейсера, селенсодержащего гетероцикла (для химической модификации хитозана).

2. Можно ли предположить, что в развитии фармакологического эффекта участвует как введённый заместитель, так и полимерная цепь? Связан ли этот эффект с распределением введённых боковых заместителей по полимерной цепи (статистическое распределение, блоковое)?

3. Каков механизм формирования самособирающихся наночастиц ципрофлоксацин-содержащего производного хитозана?

4. В работе обсуждаются степени замещения получаемых производных хитозана, однако нет информации о выходах образующихся полимеров. Требуется пояснение.

В работе есть опечатки и неточности. Так, при описании некоторых таблиц в тексте возникает путаница из-за опечаток: полимеры с низкой степенью замещения (0.15) ошибочно названы высокозамещёнными, хотя в соответствующих таблицах значения приведены верно.

Перечисленные замечания не снижают научную ценность диссертации Егорова А.Р.

Заключение. Диссертационное исследование Егорова Антона Романовича «Экологические аспекты синтеза и потенциального использования новых систем на основе хитина и хитозана» является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение научных задач химического синтеза антибактериальных производных хитина и хитозана в экологически чистых условиях, а также разработки систем пролонгированного высвобождения антибиотика ципрофлоксацина, позволяющее снизить в перспективе его потребление, что имеет важное значение для современной экологии. Работа соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата химических наук, согласно п. 2.2 раздела II Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов», утвержденного ученым советом РУДН протокол № УС-1 от 22.01.2024 г., а её автор, Егоров Антон Романович, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.5.15 – Экология (химические науки).

Отзыв подготовлен руководителем Лаборатории биомедицинских материалов, главным научным сотрудником, доктором химических наук (специальность 03.00.04 – Биохимия) Марквичевой Еленой Арнольдовной.

Отзыв обсужден и одобрен на заседании Отдела биоматериалов и бионанотехнологий 9 апреля 2024 г. (протокол № 13). На заседании присутствовало 11 человек.

Рук-ль Лаборатории биомедицинских материалов
главный научный сотрудник
доктор химических наук (03.00.04 – Биохимия)

Е.А. Марквичева

Ученый секретарь ИБХ РАН
Зав. Отделом биоматериалов и бионанотехнологий
доктор физ-мат наук



В.А. Олейников

117997, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая,
д. 16/10, тел. (495) 335-01-00, e-mail: office@ibch.ru