

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию

Ленгерт Екатерины Владимировны

**«Альгинатные микроконтейнеры, модифицированные серебряными
наночастицами: получение, свойства и применение»,**

**представленной на соискание ученой степени кандидата химических
наук по специальности 1.4.4. Физическая химия**

Диссертационная работа Ленгерт Е.В. посвящена важной проблеме современной биомедицины, состоящей в разработке синтетических материалов для обеспечения контроля фармакокинетики терапевтических препаратов. Для решения этих задач в настоящее время в качестве средств доставки применяются различные нано- и микроконтейнеры лекарственных препаратов. Ключевой проблемой при этом является обеспечение контролируемого высвобождения лекарственных средств в целевой ткани или органе с помощью локальных воздействий, не оказывающих вредного влияния на окружающие здоровые ткани. В диссертации Ленгерт Е.В. в качестве таких средств доставки рассмотрены микроконтейнеры с содержащей наночастицы серебра альгинатной оболочкой, которая может быть разрушена с помощью непродолжительного локального ультразвукового облучения. Очевидно, что для достижения поставленной в диссертации Ленгерт Е.В. цели необходимо иметь четкие представления о влиянии условий приготовления микроконтейнеров, состава и морфологии их оболочки на их характеристики. Поэтому постановка диссертантом задачи создания таких микроконтейнеров, которые могут быть адаптированы для различных биомедицинских приложений, является актуальной и своевременной.

Диссертационная работа Ленгерт Е.В. состоит из пяти глав. Глава 1 представляет собой подробный и хорошо структурированный литературный обзор, в котором подробно проанализировано состояние исследований в области приготовления микроконтейнеров с альгинатными гелями в оболочке, рассмотрены механизмы гелеобразования, роль ионов различных металлов в

этих процессах, а также механизмы высвобождения инкапсулированных агентов.

Глава 2 содержит детальное описание методик, использованных для изготовления и исследования физико-химических свойств полых микроконтейнеров, методов иммобилизации биологически активных веществ и магнитных наночастиц в микроконтейнеры, а в **главе 3** описаны подходы для изучения зависимости физико-химических свойств полученных микроконтейнеров от условий их получения, состава и структуры оболочки.

Для изготовления микроконтейнеров применялись шаблонные микрочастицы карбоната кальция, удаляемые из полости микроконтейнера после формирования его альгинатной оболочки. При этом в полости микроконтейнера остаются макромолекулы модельного конъюгата ТРИЦ-БСА, ранее адсорбированные в мезопорах частиц карбоната кальция. Это известный и широко применяемый подход. Важный элемент научной новизны диссертационной работы Ленгерт Е.В. состоит в том, что введение ионов серебра в нанесенную на ядра карбоната кальция альгинатную оболочку не только создает зародышевые центры для формирования наночастиц серебра, но и вызывает гелеобразование в оболочке, благодаря которому она эффективно захватывает и удерживает наночастицы серебра. Важным в практическом отношении результатом этой части работы является тот установленный автором факт, что оптимальная для адсорбции на клетках сферическая форма наночастиц серебра, формируемых при восстановлении ионов серебра аскорбиновой кислотой, сохраняется вплоть до концентрации нитрата серебра 0,75М, при которой средний размер наночастиц серебра в полученной гибридной оболочке составляет 35 ± 9 нм. При этом наблюдается эффект поверхностно усиленного комбинационного рассеяния модельного маркера, 4-нитрофенола на поверхности микроконтейнеров, причем коэффициент усиления максимален для самых крупных микроконтейнеров размером 3.0 ± 0.8 мкм, достигая величин $\sim 10^5$, что соответствует эффекту гигантского комбинационного рассеяния. Это делает возможным применение таких микроконтейнеров для быстрой идентификации и обнаружения раковых

клеток, а также опасных соединений, биомолекул и микроорганизмов, способных адсорбироваться на поверхности наночастиц серебра, что показано на примерах модельного красителя Родамина Б в его водных растворах в диапазоне концентраций от 0,01 до 1000 мкМ, а также детектирования в среде бактерий кишечной палочки *E. coli*.

В главе 4 рассматривается влияние состава и структуры альгинатной оболочки микроконтейнеров на кинетику десорбции загруженного в них модельного соединения ТРИЦ-БСА при маломощном ультразвуковом. Были определены практически важные данные о частоте (35 кГц), мощности (0,64 Вт/см²) и длительности (60 мин) ультразвукового воздействия, при которых разрушаются оболочки микроконтейнеров и из них десорбируется модельный конъюгат ТРИЦ-БСА. При этом эффективность этих процессов максимальна для наиболее крупных микроконтейнеров диаметром 3.0 ± 0.8 мкм.

Наконец, глава 5 посвящена исследованию влияния состава и структуры альгинатных микроконтейнеров на кинетику высвобождения загруженного соединения под действием лазерного излучения в условиях *in vivo* на примере многоклеточных живых организмов (нематоды *C. elegans*). Вначале с помощью исследований *in vitro* на поверхности агар-агара было установлено, что высвобождение инкапсулированного модельного конъюгата ТРИЦ-БСА обеспечивается воздействием лазерного облучения в ближней инфракрасной области спектра (785 нм) мощностью 5 и 15 мВт и длительностью 10 с. Для проведения экспериментов *in vivo* микроконтейнеры, содержащие конъюгат ТРИЦ-БСА, были доставлены в кишечник нематод путем их кормления микроконтейнерами в течение 24 ч, и далее участок нематоды, содержащий микроконтейнеры, подвергался лазерному облучению в течение 10 секунд с последующей оценкой профилей флуоресценции конъюгата. Практически важным результатом является тот факт, что облучение мощностью 5 мВт не приводит к высвобождению инкапсулированного вещества. Для этого потребовалось увеличить мощность лазера до 15 мВт, что приводило к десорбции конъюгата ТРИЦ-БСА из гибридных микроконтейнеров *in vivo* в *C. elegans* без вреда для организма.

Таким образом, на основании вышеизложенного можно утверждать, что диссертационная работа Ленгерт Е.В. в полной мере отвечает критериям актуальности, научной новизны и практической значимости. Тем не менее, по диссертационной работе есть несколько вопросов и замечаний.

1. Какова толщина альгинатной оболочки микроконтейнеров? Влияет ли она на процессы стимулированного ультразвуком высвобождения содержимого? Можно ли направленно регулировать эту толщину условиями приготовления? На стр. 73 говорится, что при добавлении аскорбиновой кислоты во время синтеза, происходило истончение оболочки контейнеров. Может быть, ее надо добавлять больше для того, чтобы при уже кратковременном ультразвуковом воздействии все микроконтейнеры разрушались, высвобождая свое содержимое?

2. На стр. 73 также указано, что гибридные микроконтейнеры размером $0,9 \pm 0,1$ мкм устойчивы к ультразвуковому воздействию благодаря равномерному покрытию альгинатной оболочки наночастицами серебра. Выходит, что для эффективного дистанционного разрушения микроконтейнеров нужно стремиться именно к неоднородности покрытия? Может быть, и для мелких контейнеров можно создать такую неоднородность? Тем более, что они оптимальны для кормления *C. Elegans* (стр. 84). С другой стороны, однородность покрытия позволяет усилить сигнал комбинационного рассеяния света до 10^5 (стр. 66). Остается неясным, какое покрытие предпочтительно, однородное или неоднородное. Это требует пояснения.

3. Как указано на стр. 52, количество включённых в микрооболочки наночастиц магнетита оценивалось методом колориметрического титрования, при котором интенсивность окраски раствора соответствует концентрации ионов Fe^{3+} вследствие их взаимодействия с роданидионами (SCN^-). Это выглядит весьма туманно. Описанная в разделе 2.7.4 методика позволяет определить количество ионов железа, а не наночастиц магнетита.

4. Выводы сформулированы слишком длинно и повторяют значительные куски текста диссертации. Например, вывод 2 можно было бы сократить до «Синтез наночастиц серебра, проводимый *in situ* в альгинатной матрице

оболочек микроконтейнеров, позволяет значительно повысить интенсивность сигнала комбинационного рассеяния света и детектировать присутствие в суспензии модельного соединения Родамин Б в диапазоне концентраций от 0,01 до 1000 мкМ», потому что оптимальные концентрации, размеры и прочее – это детали, а не выводы.

5. Для изучения влияния шаблона/ядра CaCO_3 на свойства полученных контейнеров, использовали частицы ватерита различных размеров, синтезированные тремя методами. По сведениям из интернета, «ватерит (также известен как фатерит) — редкий минерал из класса карбонатов». Автор так легко синтезирует редкий природный минерал, да еще и тремя методами?

6. Имеется ряд технических небрежностей:

- в описании материалов для дигидрата хлорида кальция приведена формула моногидрата, а в приведенной брутто-формуле альгината натрия нет натрия;
- на стр. 48 говорится о подложке из CaF вместо CaF_2 ;
- довольно странно обозначать восстановленное серебро как Ag^+ (таблица 1), потому что неясно, что тогда окисленное серебро;
- на стр. 82 дважды повторена фраза «Эксперименты *in vivo* по высвобождению конъюгата ТРИЦ-БСА под действием лазерного излучения проводили в течение 6 часов после синтеза микроконтейнеров, что позволило сохранить значительное количество конъюгата ТРИЦ-БСА внутри микроконтейнеров».

Необходимо отметить, что сделанные замечания носят редакционный или дискуссионный характер и не влияют на общую высокую оценку диссертационной работы.

По своей актуальности, научной новизне, практической значимости, а также по объему выполненных исследований и личному вкладу соискателя диссертация Ленгерт Екатерины Владимировны на тему: «Альгинатные микроконтейнеры, модифицированные серебряными наночастицами: получение, свойства и применение» удовлетворяет всем требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, согласно пп. 9-14 Положения

о присуждении ученых степеней, утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24 сентября 2013 г. в редакции с изменениями, утвержденными постановлениями Правительства РФ от № 335 от 21 апреля 2016 г. и № 426 от 20 марта 2021 г. Тема и содержание работы полностью соответствуют паспорту специальности 1.4.4. Физическая химия, а ее автор, Ленгерт Екатерина Владимировна, заслуживает присуждения ей учёной степени кандидата химических наук по специальности 1.4.4. Физическая химия.

Официальный оппонент:

доктор химических наук, Научный руководитель филиала федерального государственного бюджетного учреждения «Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова Национального исследовательского центра «Курчатовский институт» - Институт высокомолекулярных соединений

Якиманский Александр Вадимович

22 сентября 2025 г.

Контактные данные: Тел.: +7-812-3237407, e-mail: yakimansky@yahoo.com

Специальность, по которой официальным оппонентом была защищена диссертация: 02.00.06 – химия высокомолекулярных соединений

Адрес места работы: 199004, г. Санкт-Петербург, Большой пр. 31, Россия
Филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова Национального исследовательского центра «Курчатовский институт» - Институт высокомолекулярных соединений (филиал НИЦ «Курчатовский институт» – ПИЯФ – ИВС)

Подпись А. В. Якиманского заверяю:

И.о. директора филиала
НИЦ «Курчатовский институт» –
ПИЯФ – ИВС,
к.ф.-м.н.

22 сентября 2025 г.



Ларин Сергей Владимирович