

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

Киселева Михаила Григорьевича

На диссертационную работу Наумова Владимира Сергеевича

«Растворение и диффузия хитозана в водной среде и его координация с инсулином.

Молекулярно-динамическое моделирование.», представленную на соискание
ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.04-

«Физическая химия»

Поиск новых форм известных лекарственных соединений является одной из наиболее интенсивно развивающихся направлений фармацевтики. Связано это в первую очередь с тем, что большая часть активных фармацевтических ингредиентов обладает низкой биодоступностью. Это особенно важно для лекарственных соединений, предназначенных для перорального приема. Широко известны несколько методов решения этой проблемы: получение новых кристаллических форм лекарственных соединений, допирование полимеров, применение нано-контейнеров и т.д. Это особенно важно для таких соединений как ферменты, например инсулин, способ перорального приема которого является крайне важным для лечения больных диабетом. В последние годы появилось несколько возможных решений проблемы пероральной доставки инсулина, одно из которых было предложено исследователями из Института Джона Хопкинса, основанное на применении ионных жидкостей (PNAS, 2018 115 (28) 7296-). Применимость таких методологий зависит, в первую очередь, от физико-химических свойств веществ носителей, а именно растворимости в биорелевантных жидкостях и коэффициентов переноса. В этой связи диссертационная работа Наумова Владимира Сергеевича актуальна, поскольку посвящена исследованию физико-химических свойств хитозана в водных растворах, как кандидата системы доставки инсулина. Является абсолютно оправданным и метод исследования – молекулярно динамическое моделирование, позволяющий получать необходимые физико-химические свойства на молекулярном уровне, с достаточной для прогноза степенью достоверности.

Целью рассматриваемой работы является установление зависимости кинетики растворения хитозана от его молекулярной массы, структуры, кислотности среды. Следует отметить, что эта цель была полностью выполнена.

Рецензируемая диссертация состоит из введения, обзора литературы, обсуждения результатов, методики исследований, заключения и списка литературы. Работа изложена на 127 страницах, содержит 20 таблиц, 32 рисунка. Список литературы включает 148 наименований.

Во введении автором обоснованы актуальность темы исследования, сформулированы цели и задачи работы, показана научная новизна и практическая значимость, обозначены достоверность результатов исследования и степень разработанности темы, приведены положения, выносимые на защиту, личный вклад автора, данные об апробации результатов, информация про публикации по теме диссертации, указаны структура и объем диссертации.

Обзор литературы посвящен обсуждению структуры и свойств хитозана, его фармацевтических характеристик, компьютерному моделированию хитозана. В целом, обзор производит приятное впечатление, проведен анализ работ последних 10 лет, опубликованных по этому направлению.

С помощью анализа литературы и с использованием накопленного задела **цель** диссертационной работы была сформулирована следующим образом: установление методом молекулярной динамики влияния молекулярной массы хитозана, его структуры и кислотности среды на кинетику растворения хитозана и образование комплексов хитозан-инсулин.

Для достижения поставленной цели автор решал следующие **задачи**:

1. Создание силового поля для хитозана и его производных, включая верификацию параметров потенциала.
2. Установление зависимости скорости растворения хитозана от кислотности среды и молекулярной массы полимера.
3. Определение энергии связывания комплексов хитозан-инсулин от кислотности среды.

Основная часть работы Наумова В.С. состоит из результатов по разработке силового поля GROMOS 56ACARBO_CHT, для хитозана и его производных, а также учитывающего конформации хитозана. Найдена зависимость энергии связывания хитозан-инсулин от pH среды. Была рассчитана вязкость системы

хитозан-вода и растворимость хитозана в воде.

Основные научно-практические результаты:

Силовое поле, разработанное в диссертации имеет формат, совместимый с GROMOS, что дает возможность его имплементации в любой из известных программных пакетов МД моделирования. Растворимость хитозана, определенная в работе в зависимости от кислотности среды является важным результатом для дальнейшего практического применения.

Личный вклад автора заключался в проведении анализа литературных данных по теме диссертационной работы, выбору методов компьютерного моделирования и методов оценки физико-химических характеристик.

Достоверность полученных результатов подтверждается применением протестированных методик расчетов и пакетов компьютерного моделирования. Подтверждением этому является хорошее согласие результатов расчетов с экспериментальными результатами.

Основное содержание диссертационной работы изложено в 3 статьях, опубликованных в журналах из перечня научных изданий, рекомендованных Минобрнауки России для опубликования результатов диссертационных работ. Автореферат и публикации **полностью отражают** содержание диссертации.

Из проведенного оппонентом анализа текста диссертации, автореферата и публикаций Наумова В. С. следует, что **цель работы достигнута, а задачи выполнены.**

При анализе работы появилось некоторое количество вопросов и замечаний:

1. Некоторые интересные работы по компьютерному моделированию хитозана в составе наночастиц для доставки лекарств не были отмечены в обзоре литературы. См. Например: Shariatnia, Z , Mazloom-Jalali, A , J. MOL. LIQUIDS, Том: 273, Стр.: 346-367, DOI:10.1016/j.molliq.2018.10.047 ; Yadav P. , Bandyopadhyay A. , Chakraborty A. , Sarkar K. , CARBOHYDRATE POLYMERS, Том: 182, Стр.: 188-198, DOI: 10.1016/j.carbpol.2017.10.102 ; Solvent effects on molecular encapsulation of Toussantine-A by chitosan nanoparticle: A metadynamics study, Shadrack D.,

Swai H. , J. MOL. LIQUIDS, Том: 292, 111434, DOI:
10.1016/j.molliq.2019.111434

2. Было бы интересно рассчитать свободную энергию связывания хитозана с инсулином с учетом влияния растворителя. Методология таких расчетов давно разработана. См. например (Solvent effects on molecular encapsulation of Toussantine-A by chitosan nanoparticle: A metadynamics study, Shadrack D., Swai H. , J. MOL. LIQUIDS, Том: 292, 111434, DOI: 10.1016/j.molliq.2019.111434 ; S.Yu. Noskov, M.G. Kiselev, A.M. Kolker, Biophysics, 2010, Vol. 55, No. 1, pp. 29–34., 2010). Более того, существенное влияние растворителя на процесс димеризации и, как следствие на значение свободной энергии доказана в ряде работ, в том числе, указанных выше.
3. Метод расчета вязкости не описан в тексте диссертации, а только лишь дана ссылка на работу, в которой он был представлен. В литературе существует несколько методов расчета вязкости, поэтому было бы корректно представить их сравнение.
4. Есть несколько замечаний по стилю написания работы. В тексте диссертационной работы встречаются термины, которые являются калькой с английского языка, например «регион», «таргетированный», «терминальный», ссылка 69 оформлена не в соответствии с ГОСТ. Встречаются и неудачные выражения, как например «набухание кристаллической структуры», а также значительное количество опечаток.

Вышеперечисленные замечания не касаются основной сути работы, не влияют на содержание выводов, сделанных на основании полученных соискателем данных, не ставят под сомнение новизну и практическую значимость полученных результатов.

Диссертация Наумова Владимира Сергеевича «Растворение и диффузия хитозана в водной среде и его координация с инсулином. Молекулярно-динамическое моделирование.» соответствует паспорту специальности 02.00.04 – Физическая химия в части, касающейся теории растворов и межмолекулярных взаимодействий и представляет собой законченную научно-квалификационную работу, которая по

актуальности выбранной темы, уровню проведенных исследований, научной и практической значимости, степени обоснованности научных положений и выводов полностью соответствует всем требованиям, установленным пунктами 9–11, 13, 14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» (утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842 в действующей редакции, а ее автор, Наумов Владимир Сергеевич, заслуживает присуждения ему ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.04 – Физическая химия.

Официальный оппонент:

доктор химических наук,
директор ИХР РАН



Киселев Михаил Григорьевич

Почтовый адрес: 153045, Российская Федерация,
г. Иваново, ул. Академическая д.1

Наименование организации:

ФГБУН Институт химии растворов им. Г.А. Крестова Российской академии наук

Телефон: +7-4932-33-62-65

Адрес электронной почты: mgk@isc-ras.ru

«_26_» марта 2020 г.