

**ОТЗЫВ официального оппонента
на диссертацию на соискание ученой степени
кандидата химических наук Локовой Анастасии Юрьевны
на тему: «Катионные полимеры и поликомплексы для создания
биоцидных покрытий: физико-химический аспект»
по специальности 1.4.7. Высокомолекулярные соединения**

Актуальность темы исследования. Диссертационная работа Локовой А.Ю. посвящена комплексному физико-химическому исследованию катионных полимеров и интерполиэлектrolитных комплексов (ИПЭК) на их основе с целью создания эффективных и стабильных биоцидных покрытий. Проблема борьбы с патогенными микроорганизмами на поверхностях является чрезвычайно актуальной для медицины, пищевой промышленности, сельского хозяйства и ряда других областей. Широко используемые низкомолекулярные биоциды зачастую обладают кратковременным действием, высокой токсичностью и способствуют развитию резистентности микроорганизмов. В этой связи разработка долговременных покрытий на основе биоцидных полимеров, лишенных указанных недостатков, представляет собой важную научно-практическую задачу. Рассматриваемая диссертация вносит существенный вклад в решение этой задачи, что и определяет ее высокую актуальность.

Сформулированная во введении **цель работы** – установление корреляции между молекулярно-массовыми характеристиками поликатиона/НИПЭК и целостностью биологической мембраны, а также количественная оценка их токсичности – полностью соответствует теме исследования. Поставленные **задачи** сформулированы конкретно и направлены на достижение заявленной цели.

Научную новизну диссертации можно определить следующим образом: в работе впервые установлено фундаментальное влияние молекулярной массы полианиона в составе катионного нестехиометричного ИПЭК (НИПЭК) на механизм его взаимодействия с анионными липосомами-мишенями. Показано, что НИПЭК с «коротким» полианионом диссоциирует с

высвобождением поликатиона, в то время как НИПЭК с «длинным» полианионом связывается с липосомой как единая частица. Впервые продемонстрировано, что катионный полимер (полилизин), адсорбируясь на мембране липосом со встроенным липидом-переключателем, опосредованно, через перераспределение липидов, ускоряет и усиливает pH-зависимое высвобождение иммобилизованного вещества, моделируя воздействие на функциональные элементы биологических мембран. Также впервые установлено, что ультратонкие (5-18 нм) полимерные слои, остающиеся на поверхности стекла после интенсивного промывания исходных покрытий, сохраняют высокую антимикробную активность, обеспечивая гибель до 95% бактериальных клеток. Предложен новый комплексный механизм антимикробного действия поликатионных покрытий, включающий растворение полимера, адсорбцию клеток и миграцию поликатиона с подложки на клеточную поверхность.

Практическая значимость представленной работы, в первую очередь, заключается в разработке подходов к получению антимикробных рецептур в виде водных растворов и покрытий на основе доступных коммерческих полимеров. Результаты работы представляют интерес для создания новых дезинфицирующих средств, защитных покрытий для медицинских инструментов и оборудования, а также материалов для пищевой и сельскохозяйственной отраслей.

Диссертационная работа Локовой А.Ю., изложенная на 117 страницах, построена классическим образом и состоит из введения, обзора литературы, экспериментальной части, обсуждения результатов работы, выводов, заключения и списка литературы, содержащего 186 наименований. В диссертации присутствует 42 рисунка, 4 таблицы и 6 формул.

Во **введении** автор приводит развернутую характеристику работы, включающую актуальность, степень разработанности темы, цель, задачи, научную новизну, теоретическую и практическую значимость, методологию,

положения, выносимые на защиту, а также сведения об апробации и публикациях.

Глава 1 работы представляет собой подробный и систематизированный обзор литературы, охватывающий основные аспекты темы диссертации: природу и свойства полиэлектролитов, закономерности формирования и свойства интерполиэлектролитных комплексов, механизмы антимикробного действия поликатионов, методы формирования полимерных пленок и покрытий и их биоцидные свойства. Обзор демонстрирует глубокое понимание соискателем современного состояния проблемы и служит надежной основой для проведения собственных исследований.

В **Главе 2** (экспериментальная часть) детально описаны объекты исследования (полимеры, фосфолипиды), методики получения НИПЭК, липосом и полимерных покрытий, а также комплекс современных физико-химических и биологических методов, использованных для их характеристики (динамическое светорассеяние, электрофоретическая подвижность, флуориметрия, кондуктометрия, гравиметрия, АСМ, СЭМ, оценка антимикробной активности). Методология исследований является адекватной поставленным задачам.

Глава 3, в которой приводится описание результатов работы и их анализ, логически разделенные на несколько частей. В разделе 3.1 продемонстрировано формирование агрегативно стабильных НИПЭК и установлена граница их устойчивости ($Z \leq 0,4$). В разделе 3.2 на модельной системе с липосомами раскрыт ключевой для работы эффект влияния молекулярной массы полианиона на механизм взаимодействия НИПЭК с мембраной, что затем подтверждено в биологических тестах. В разделе 3.3 показано нетривиальное влияние поликатиона на функциональную активность липида-переключателя в мембране. В разделах 3.4 и 3.5 детально исследованы свойства полимерных покрытий, установлена их низкая устойчивость к смыванию водой, но при этом сохранение высокой биоцидной активности остаточного ультратонкого слоя, для которого предложен

механизм действия. Все разделы проиллюстрированы наглядными рисунками и таблицами, а выводы основаны на достоверных экспериментальных данных.

Выводы и заключение к диссертации написаны в полном соответствии с поставленными задачами и полученными результатами.

Результаты работы Локовой А.Ю. опубликованы в 5 научных публикациях в международных рецензируемых изданиях, содержащихся в списке ВАК и базах данных WoS и Scopus, а также в 10 тезисах докладов на всероссийских и международных конференциях, что подтверждает их достоверность.

По работе можно сделать следующие **замечания**:

1) В работе убедительно показано, что клетки, адсорбированные на покрытие, смываются в комплексе с поликатионом. Однако остается не до конца ясной первичная причина гибели клеток. Гибель наступает из-за необратимых повреждений мембраны уже в момент адсорбции на покрытие? Или же основной летальный эффект связан с последующим связыванием большого количества поликатиона в растворе после его миграции с подложки? Можно ли количественно разделить вклад этих двух процессов?

2) Стабильность НИПЭК проверялась в питательной среде М9 (солевая концентрация ~ 0.08 М), где комплексы оставались стабильными. Однако в реальных условиях применения (например, на поверхности кожи, в раневом экссудате) могут присутствовать другие биологические макромолекулы (белки, полисахариды), способные выступать в качестве конкурентов за связывание с компонентами НИПЭК. Проводились ли эксперименты по изучению стабильности и активности НИПЭК в присутствии сыворотки крови или других биологических жидкостей?

3) Методами СЭМ и АСМ показана гладкая морфология поверхности отмытых покрытий и их толщина. Однако в работе не исследована однородность распределения катионных групп по поверхности этого остаточного слоя. Можно ли предполагать, что оставшийся полимер образует

сплошной однородный слой, или же это островковая структура? От этого может зависеть эффективность контакта с клеткой.

4) В работе проводится сравнение между индивидуальными ПДАДМАХ и НИПЭК. Было бы полезно видеть сравнение эффективности разработанных покрытий с известными коммерческими антимикробными покрытиями (например, на основе серебра или хитозана) в аналогичных тестовых условиях, чтобы оценить их конкурентные преимущества.

5) Работа посвящена антимикробной активности, что логично для заявленных целей. Однако для потенциального биомедицинского применения важным аспектом является биосовместимость материала. Проводилась ли оценка хотя бы цитотоксичности полученных покрытий или растворов НИПЭК на культурах клеток (например, фибробластах)? Если нет, то планируется ли это в дальнейших исследованиях?

6) Технические замечания: в списке сокращений (стр. 91) аббревиатура "НИПЭК" расшифрована дважды с небольшими вариациями, а "НМБ" также встречается дважды.

Вместе с тем, указанные замечания не умаляют значимости диссертационного исследования. Диссертация отвечает требованиям, установленным Московским государственным университетом имени М.В. Ломоносова к работам подобного рода. Содержание диссертации соответствует паспорту специальности 1.4.7. Высокомолекулярные соединения (химические науки), а именно пункту «9. Целенаправленная разработка полимерных материалов с новыми функциями и интеллектуальных структур с их применением, обладающих характеристиками, определяющими области их использования в заинтересованных отраслях науки и техники», а также критериям, определенным пп. 2.1-2.5 Положения о присуждении ученых степеней в Московском государственном университете имени М.В. Ломоносова. Диссертационное исследование оформлено согласно требованиям Положения о совете по защите диссертаций на соискание ученой

степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова.

Таким образом, соискатель Локова Анастасия Юрьевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.7. Высокомолекулярные соединения (химические науки).

Официальный оппонент:

доктор химических наук,
профессор кафедры технологии химико-фармацевтических и косметических средств
факультета химико-фармацевтических технологий и биомедицинских препаратов
Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева"

Кусков Андрей Николаевич

11.11.2025 г.

Контактные данные:

тел.: , e-mail: .@

Специальность, по которой официальным оппонентом защищена диссертация:

03.01.06. Биотехнология (в том числе бионанотехнологии);

02.00.06. Высокомолекулярные соединения.

Адрес места работы:

125047, г. Москва, Миусская пл., д.9с1

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева", факультет химико-фармацевтических технологий и биомедицинских препаратов, кафедра технологии химико-фармацевтических и косметических средств

Тел.: +74954952406; e-mail: kuskov.a.n@muctr.ru

Подпись сотрудника РХТУ им. Д.И. Менделеева

Кускова А.Н. удостоверяю:

Ученый секретарь

11.11.2025 г.

Н.А. Макаров