

УТВЕРЖДАЮ

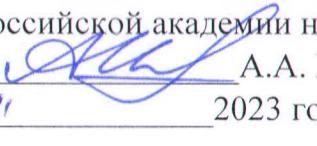
Директор Федерального государственного

бюджетного учреждения науки

«Федеральный исследовательский центр «Казанский

научный центр Российской академии наук»,

член-корр. РАН

 А.А. Калачев

«20»

«11»

2023 года

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Федерального государственного бюджетного учреждения науки
«Федеральный исследовательский центр
«Казанский научный центр Российской академии наук»

Диссертация Васильевой Лейсан Альбертовны «Липидные наноконтейнеры, модифицированные монокатионными фосфониевыми и дикатионными аммониевыми ПАВ с карбаматными фрагментами: физико-химические свойства и функциональная активность» выполнена в лаборатории высокоорганизованных сред Института органической и физической химии им. А.Е. Арбузова – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Федеральный исследовательский центр «Казанский научный центр Российской академии наук» (ИОФХ им. А.Е. Арбузова – обособленное структурное подразделение ФИЦ КазНЦ РАН).

В период подготовки диссертации и по настоящее время соискатель Васильева Л.А. является младшим научным сотрудником лаборатории высокоорганизованных сред ИОФХ им. А.Е. Арбузова – обособленного структурного подразделения ФИЦ КазНЦ РАН.

Справки о сдаче кандидатских экзаменов выданы в 2022 и 2023 году ФИЦ КазНЦ РАН.

В 2020 г. Васильева Л.А. окончила магистратуру Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский национальный исследовательский технологический университет» по направлению 18.04.01 «Химическая технология», направленность «Химия и технология биологически активных соединений в медицине и фармации».

Научный руководитель – к.х.н. Гайнанова Гульнара Ахатовна – является старшим научным сотрудником лаборатории высокоорганизованных сред ИОФХ им. А.Е. Арбузова – обособленного структурного подразделения ФИЦ КазНЦ РАН.

Диссертация Васильевой Л.А. обсуждалась на заседании расширенного научного семинара ИОФХ им. А.Е. Арбузова – обособленного структурного подразделения ФИЦ КазНЦ РАН по направлению «Физическая и супрамолекулярная химия, кристаллохимия и спектроскопия» (протокол № 7 от 31.10.2023). На заседании присутствовали 37 чел., в т.ч. члены диссертационного

совета 24.1.225.01 и Ученого совета ИОФХ им. А.Е. Арбузова – обособленного структурного подразделения ФИЦ КазНЦ РАН: д.х.н. Губайдуллин А.Т., д.х.н. Захарова Л.Я., д.х.н. Хаматгалимов А.Р., д.х.н. Будникова Ю.Г., д.х.н. Балакина М.Ю., д.х.н. Мусина Э.И., д.х.н. Яхваров Д.Г., д.х.н. Латыпов Ш.К., д.х.н. Литвинов И.А., д.х.н. Бурилов А.Р., д.х.н. Семенов В.Э., д.х.н. Якубов М.Р., к.х.н. Торопчина А.В.

При обсуждении диссертации соискателю были заданы следующие вопросы:

1. д.х.н. Бурилов А.Р.: что используется в качестве таргетного агента в митохондриально-направленных липосомах? Как расположена трифенилfosфониевая группа ПАВ в липидном бислое?
2. д.х.н. Бурилов А.Р.: оценивали ли влияние длины углеводородного радикала фосфониевых ПАВ на биологическую активность (цитотоксичность и колокализацию)?
3. д.х.н. Будникова Ю.Г.: как осуществляли доставку липосом в мозг?
4. д.х.н. Будникова Ю.Г.: по каким количественным параметрам Вы можете сравнить свои результаты с литературными данными?
5. д.х.н. Будникова Ю.Г.: как влияет присутствие ПАВ в липосомах на мозг лабораторных животных?
6. д.х.н. Бурилов А.Р.: чем обусловлена такая высокая селективность модифицированных липосом с ротеноном по отношению к опухолевым клеткам? Чем отличаются опухолевые клетки от нормальных клеток?
7. д.х.н. Бурилов А.Р.: как получали геминальные карбаматсодержащие ПАВ и как доказывали их чистоту? Как проводили очистку ПАВ?
8. д.х.н. Янилкин В.В.: что такое наноконтейнер в контексте Вашей работы?
9. д.х.н. Янилкин В.В.: как доказали замедление развития болезни Альцгеймера? На каких объектах проведены эксперименты?
10. д.х.н. Латыпов Ш.К.: как связаны между собой задачи, представленные в работе? В чем заключалась основная цель работы?
11. д.х.н. Будникова Ю.Г.: какие результаты, полученные в рамках диссертационной работы, являются наиболее важными?

На все поставленные вопросы соискатель дал исчерпывающие ответы.

С рецензией на работу выступила д.х.н., доцент Шилова С.В. Рецензия положительная.

Диссертация Васильевой Лейсан Альбертовны выполнена в актуальной области современной физической химии и посвящена созданию новых модифицированных амфи菲尔ными молекулами наноконтейнеров для

использования в качестве средств доставки биологически активных субстратов различной природы и назначения. Среди ПАВ особый интерес представляют катионные амфифилы благодаря сродству к отрицательно заряженным поверхностям, однако они характеризуются высокой токсичностью и низкой биоразлагаемостью. В рамках диссертационной работы Васильевой Л.А. предложены теоретические подходы для решения данной задачи, а именно формирование смешанных систем на основе катионных и неионных ПАВ, а также синтез новой гомологической серии дикатионных ПАВ с додекановым спейсером и карбаматными фрагментами. Помимо комплексного исследования агрегационных свойств и функциональной активности мицеллярных композиций, соискателем апробирована методика нековалентной модификации липидных наноконтейнеров неионными и катионными ПАВ для решения ряда важных биомедицинских проблем, а именно терапии острого отравления фосфорорганическими соединениями, онкологических и нейродегенеративных заболеваний, в частности болезни Альцгеймера. Разработка новых липосом с улучшенной способностью преодолевать биологические барьеры осуществлена путем тщательного подбора компонентов, использования математических и статистических инструментов обработки данных, а также глубокого анализа полученных результатов для выбора оптимальной системы.

Диссертация Васильевой Л.А. имеет традиционную структуру, содержит введение, 3 главы (литературный обзор, экспериментальная часть, обсуждение результатов), заключение, список сокращений и условных обозначений, список литературы (277 ссылок на литературные источники и публикации автора по теме диссертации) и приложение. Диссертационная работа написана на 176 страницах, включает 63 рисунка и 30 таблиц.

Во введении обоснована необходимость проведения диссертационного исследования.

Литературный обзор (глава 1) посвящен рассмотрению дизайна и практического применения супрамолекулярных систем на основе ПАВ и липидов. Основное внимание удалено вопросам самоорганизации фосфониевых и геминальных ПАВ в водных растворах, физико-химическим свойствам липосом и их модификации амфифильными молекулами. Литературный обзор написан хорошим языком, содержит наглядные рисунки.

Глава 2 посвящена краткому описанию методик синтеза и подтверждению строения полученных ПАВ, методик получения липидных систем, описанию методов исследования и обработки экспериментальных данных.

Глава 3 включает оригинальные результаты исследований соискателя и их обсуждение.

Результаты работы отличаются **новизной**: созданы смешанные мицеллы на основе катионного ПАВ гексадецилтрифенилfosфоний бромида и неионного ПАВ Бридж®35, характеризующиеся низкими значениями критической концентрации

мицеллообразования и высокими показателями солюбилизационной емкости в отношении гидрофобных субстратов; синтезирована новая гомологическая серия дикатионных геминальных ПАВ с карбаматными фрагментами и додекановым спейсером, физико-химические свойства которой охарактеризованы комплексом методов; установлено, что сочетание трансдермальной доставки пралидоксина хлорида с одновременным внутривенным введением антидота приводит к увеличению выживаемости крыс, которые были отравлены смертельной дозой параоксона, с 55% до 90%. Проведена нековалентная модификация липосом с использованием алкилтрифенилfosфоний бромидов с целью терапии резистентных форм онкологических заболеваний, что обеспечило увеличение селективности цитотоксического действия ротенона до двух порядков по отношению к опухолевым клеткам линии HuTu 80. Доказано улучшение когнитивных функций и снижение уровня амилоидных отложений в гиппокампе и энторинальной коре головного мозга у мышей с моделью болезни Альцгеймера в результате интраназальной терапии катионными липосомами, загруженными α-токоферолом и донепезила гидрохлоридом.

Результаты диссертационной работы Васильевой Л.А. имеют **теоретическую значимость** в контексте расширения базы данных по значениям критической концентрации мицеллообразования, солюбилизационной емкости, минимальной ингибирующей, минимальной бактерицидной и минимальной фунгицидной концентрации индивидуальных и смешанных композиций с участием катионных ПАВ. В работе выявлены закономерности между физико-химическими свойствами и функциональной активностью фосфониевых и карбаматсодержащих аммониевых амифилов, которые могут быть использованы для рекомендаций по синтезу катионных ПАВ и разработке смешанных составов.

Результаты диссертации обладают **практической значимостью**: разработан протокол оптимизации состава липидных наноконтейнеров, предназначенных для включения биологически активных веществ различной природы; выявлено соотношение липид/ПАВ для нековалентной модификации липосом с оптимальным балансом между функциональной активностью и токсичностью.

Высокий уровень обсуждения результатов, детальное рассмотрение собственных и литературных данных, подтверждают *обоснованность научных положений и выводов*, сделанных автором.

О достоверности результатов диссертации свидетельствуют большой объем экспериментального материала, полученный с применением современных физико-химических и спектральных методов исследования, а также сопоставимость экспериментальных результатов с уже имеющимися данными надежных литературных источников.

Публикации и автореферат полностью отражают основные научные результаты, положения и выводы, приведенные в диссертации.

По своему содержанию диссертация отвечает паспорту специальности 1.4.4. Физическая химия в части:

П. 1. Экспериментально-теоретическое определение энергетических и структурно-динамических параметров строения молекул и молекулярных соединений, а также их спектральных характеристик.

П. 3. Определение термодинамических характеристик процессов на поверхности, установление закономерностей адсорбции на границе раздела фаз и формирования активных центров на таких поверхностях.

П. 4. Теория растворов, межмолекулярные и межчастичные взаимодействия. Компьютерное моделирование строения, свойств и спектральных характеристик молекул и их комплексов в простых и непростых жидкостях, а также ранних стадий процессов растворения и зародышеобразования.

Автором выполнено объемное междисциплинарное исследование и проведен анализ массива экспериментальных данных: (1) установлены закономерности изменения агрегационной и солюбилизирующей способности смешанных мицеллярных систем, созданных с использованием неионного амфифилла Бридж®35 и катионного ПАВ гексадецилтрифенилfosфоний бромида, а также индивидуальных растворов дикатионных карбаматсодержащих ПАВ с додекановым спейсерным фрагментом; (2) проведено исследование влияния доли фосфониевых и карбаматсодержащих геминальных ПАВ в липосомальной композиции на дзета-потенциал, стабильность наноконтейнеров, а также на процессы высвобождения субстратов с применением различных математических моделей; (3) оптимизирован состав трансферсом для загрузки пралидоксим хлорида и карбоксина; (4) представлены результаты количественной оценки степени колокализации липосом, модифицированных алкилтрифенилfosфоний бромидами, с митохондриями; (5) в *in vivo* тестах выявлено, что катионные липосомы, модифицированные тетрадецилтрифенилfosфоний бромидом и геминальными ПАВ, обладают способностью замедлять прогрессирование болезни Альцгеймера.

К достоинствам диссертационной работы можно отнести следующее.

1. Диссертационная работа соискателя очень стройная, имеет логичную структуру, выстроенную путем усложнения полученных супрамолекулярных систем от изучения закономерностей агрегации фосфониевых и геминальных ПАВ в водных растворах до оптимизации состава модифицированных липосом. «Красной нитью» через всю работу идет цепочка «синтез новых амфифильных соединений – агрегация ПАВ – нековалентная модификация липосом амфифилами – физико-химические характеристики – показатели эффективности липосом в экспериментах *in vitro* и *in vivo*». На мой взгляд, именно такая постановка проблемы и стратегия ее выполнения позволили автору детально изучить физико-химические свойства

отдельных компонентов сложной системы и на выходе получить липосомальные наноконтейнеры с высоким потенциалом к практическому применению.

2. Соискатель по теме диссертации имеет прекрасные публикации, что всегда отличает работы, выполненные в лаборатории высокоорганизованных сред под руководством Захаровой Люции Ярулловны. Результаты диссертационной работы Васильевой Л.А. опубликованы в 10 статьях в рецензируемых отечественных и международных научных журналах с высоким рейтингом, индексируемых в международных базах WoS и Scopus. Работа хорошо апробирована на Международных и Всероссийских научных конференциях.

3. Об актуальности, теоретической и практической значимости исследований свидетельствует то, что они выполнены при финансовой поддержке гранта РНФ.

По тексту диссертации имеются вопросы и замечания:

1. Во введении в пункте «Степень разработанности темы исследования» желательно привести исследователей, которые работают по выбранной соискателем тематике.

2. Литературный обзор написан хорошим языком на основе анализа большого количества оригинальных статей и обзоров (более 200 ссылок). Однако следует расширить заключение по литературному обзору, делая акцент на нерешенные проблемы в данной области, для обоснованного выбора объектов исследования и формулировки цели и задач диссертационной работы.

3. Часть экспериментов проведена выборочно на примере конкретных ПАВ и липосомальных контейнеров. Будут ли и другие синтезированные амфи菲尔ные соединения и модифицированные ими липосомы обладать схожими характеристиками?

4. В работе автор обсуждает результаты метода флуориметрии с использованием флуоресцентного зонда пирена. В ряде смешанных мицеллярных систем индекс полярности пирена имеет достаточно высокие значения (не ниже 1.3), что характерно для полярного микроокружения зонда. Каков тогда механизм солюбилизации гидрофобных субстратов (краситель Оранж OT, индометацин) в этих системах?

5. В заключении диссертации помимо итогов проведенного исследования должны содержаться рекомендации и перспективы дальнейшей разработки темы.

6. В работе встречаются неудачные выражения (микрополярность зонда пирена, выравнивание тенденций).

Все отмеченные замечания не имеют принципиального значения и носят рекомендательный характер.

Диссертация Васильевой Лейсан Альбертовны по своей актуальности, научной новизне, объему, значимости основных положений и выводов отвечает требованиям пунктов 9-11, 13, 14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 г. (в действующей редакции). Диссертация является завершенной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная задача физической химии, заключающаяся в разработке новых модифицированных амфи菲尔ными молекулами липидных наноконтейнеров для использования в качестве средств доставки биологически активных субстратов различной природы и назначения, которая имеет теоретическое и практическое значение.

Диссертация может быть рекомендована к представлению в диссертационный совет по специальности 1.4.4. Физическая химия.

С поддержкой работы выступили: д.х.н. Бурилов А.Р. и к.б.н. Петров К.А.

По итогам обсуждения принято следующее **Заключение**.

Работа актуальна. Использование супрамолекулярных систем, в том числе на основе ПАВ, для формирования наноразмерных систем доставки лекарств является динамично развивающейся областью современных фундаментальных и прикладных исследований. Широкое практическое применение ПАВ обусловлено их способностью адсорбироваться на границе раздела фаз, самопроизвольно образовывать агрегаты выше критической концентрации мицеллообразования и солюбилизовать гидрофобные соединения. Выбор амфифилов определяется в первую очередь поставленными целями. Преимущества катионных ПАВ в биомедицинской сфере обусловлены сродством к отрицательно заряженным поверхностям, а неионные амфифилы характеризуются низкой токсичностью. Особый интерес представляют монокатионные ПАВ с объемной головной группой и дикатионные ПАВ за счет ярко выраженной поверхностной активности по сравнению с классическими катионными амфифилами. Поиск путей оптимизации структуры амфифилов (синтез новых гомологических серий ПАВ с различными функциональными группами) и состава мицеллярных систем (комбинация нескольких типов ПАВ) является одним из ключевых направлений создания супрамолекулярных систем с оптимальным балансом между высокой функциональной активностью и низкой токсичностью. Кроме того, амфи菲尔ная природа ПАВ позволяет интегрировать их в липидные формулировки, не прибегая к синтетическим манипуляциям и тем самым создавая новый тип наноконтейнеров с регулируемыми свойствами. Стратегия нековалентной модификации липосом с использованием ПАВ требует тщательного подбора компонентов и их соотношения, а также глубокого анализа полученных результатов для выявления системы-лидера.

Научная новизна работы:

1. Сформированы смешанные мицеллярные системы на основе катионного ПАВ гексадецилтрифенилfosфоний бромида и неионного ПАВ Бридж®35, обладающие низкими порогами агрегации и высокой солюбилизационной активностью по отношению к модельному красителю Оранж ОТ и нестероидному противовоспалительному препарату индометацину.

2. Исследованы агрегационные, солюбилизационные и антимикробные свойства новых дикатионных геминальных ПАВ с карбаматными фрагментами и додекановым спейсером. Проведен сравнительный анализ ключевых характеристик гомологических серий геминальных амфи菲尔ов, отличающихся длиной спейсерного фрагмента (n -12- n (Et) и n -6- n (Et)).

3. Впервые показано, что трансдермальная доставка формулированного пралидоксима хлорида совместно с внутривенным введением антидота приводит к увеличению выживаемости крыс, отравленных летальной дозой параоксона, с 55% до 90%.

4. Осуществлена нековалентная модификация липосом алкилтрифенилfosфоний бромидами для лечения резистентных к традиционным видам химиотерапии онкологических заболеваний. Установлено, что цитотокическое действие загруженного в катионные липосомы ротенона по отношению к клеточной линии adenокарциномы двенадцатиперстной кишки (HuTu 80) увеличивается в 40 раз с индексом селективности, равным 307.

5. Получены липосомы, модифицированные тетрадецилтрифенилfosфоний бромидом и новыми геминальными карбаматсодержащими ПАВ, с двойной загрузкой субстратов (α -токоферол и донепезила гидрохлорид) для интраназальной терапии трансгенных мышей с моделью болезни Альцгеймера. Показано улучшение когнитивных функций и снижение уровня амилоидных отложений в гиппокампе и энторинальной коре головного мозга трансгенных животных.

Теоретическая и практическая значимость.

Важные с фундаментальной точки зрения результаты работы состоят в расширении банка данных по значениям порогов агрегации, солюбилизационной емкости и антимикробной активности индивидуальных и смешанных композиций с участием катионных ПАВ. Установленные корреляции «структура-свойство» для фосфониевых и карбаматсодержащих аммониевых амфи菲尔ов позволяют наметить дальнейшие практически важные шаги по синтезу катионных ПАВ и формированию смешанных композиций с оптимальным балансом между функциональной активностью и токсичностью. Разработаны протоколы по формированию мультифункциональных катионных липосом, в которых ПАВ играют роль не только агентов, придающих положительный заряд, но и лигандов, обладающих либо нацеливающими свойствами, либо терапевтическим действием.

Ценность научных работ соискателя заключается в том, что впервые сформированы смешанные мицеллярные композиции на основе гексадецилтрифенилfosфоний бромида и неионного ПАВ Бридж®35. Показано, что

переход к смешанным системам способствует снижению порогов агрегации с сохранением высокой солюбилизационной активности. Осуществлен направленный синтез новой гомологической серии дикатионных карбаматсодержащих геминальных ПАВ с додекановым спейсерным фрагментом, для которых получены значения порогов агрегации в микромолярном диапазоне, а также высокие значения солюбилизационной емкости. Путём включения в состав липидной мембранны катионных и неионных ПАВ сформированы ультрадеформируемые везикулярные системы (трансферсымы) и катионные липидные наноконтейнеры, которые представляют интерес в качестве систем доставки лекарств с улучшенной способностью преодолевать биологические барьеры. Показано, что трансдермальная доставка формулированного пралидоксима хлорида совместно с внутривенным введением антидота приводит к увеличению выживаемости крыс, отравленных летальной дозой параоксона. Зафиксировано влияние фосфониевых ПАВ на способность липосом к колокализации с митохондриями опухолевых клеток и на цитотоксичность митохондриального яда ротенона. Сравнительный анализ с фосфониевыми амфифилами показал, что модификация липосом геминальными ПАВ является более эффективной стратегией для терапии трансгенных мышей с моделью болезни Альцгеймера, что может быть обусловлено наличием фармакофорных карбаматных фрагментов в структуре.

Обоснованность и достоверность полученных результатов, обсуждаемых в диссертационной работе, обусловлены применением широкого комплекса физико-химических методов и подтверждаются высокой степенью согласования экспериментальных данных, полученных разными методами. Результаты работы интерпретированы в рамках современных теоретических представлений, не противоречат имеющимся литературным данным, опубликованы в рецензируемых профильных и междисциплинарных журналах.

Личный вклад соискателя заключался в анализе литературных данных по теме диссертационной работы, участии в постановке задач, разработке плана исследования, в получении, обработке, анализе и визуализации результатов физико-химических исследований, анализе результатов биологических экспериментов, а также в подготовке экспериментального материала к публикации в периодических изданиях. Экспериментальные данные, включающие определение порогов агрегации ПАВ, характеристику водных и гелевых форм наноконтейнеров, эффективность инкапсулирования гидрофобных и гидрофильных субстратов в липосомы, анализ кинетики высвобождения субстратов из липосом с использованием математических моделей, результаты микроскопических съемок культур клеток методом конфокальной микроскопии, получены соискателем самостоятельно.

Основное содержание работы изложено в 10 статьях в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК для размещения материалов диссертаций:

1. Kuznetsova, D.A. Mitochondria-targeted cationic liposomes modified with alkyltriphenylphosphonium bromides loaded with hydrophilic drugs: preparation,

cytotoxicity and colocalization assay / D.A. Kuznetsova, G.A. Gaynanova, **L.A. Vasileva**, G.V. Sibgatullina, D.V. Samigullin, A.S. Sapunova, A.D. Voloshina, I.V. Galkina, K.A. Petrov, L.Ya. Zakharova // *Journal of Materials Chemistry B.* – 2019. – Vol. 7. – № 46. – P. 7351-7362. <https://doi.org/10.1039/C9TB01853K>.

2. Gaynanova, G. Self-assembling drug formulations with tunable permeability and biodegradability / G. Gaynanova, **L. Vasileva**, R. Kashapov, D. Kuznetsova, R. Kushnazarova, A. Tyryshkina, E. Vasilieva, K. Petrov, L. Zakharova, O. Sinyashin // *Molecules.* – 2021. – Vol. 26. – № 22. – P. 6786. <https://doi.org/10.3390/molecules26226786>.

3. Kuznetsova, D.A. Comparative study of cationic liposomes modified with triphenylphosphonium and imidazolium surfactants for mitochondrial delivery / D.A. Kuznetsova, **L.A. Vasileva**, G.A. Gaynanova, R.V. Pavlov, A.S. Sapunova, A.D. Voloshina, G.V. Sibgatullina, D.V. Samigullin, K.A. Petrov, L.Y. Zakharova, O.G. Sinyashin // *Journal of Molecular Liquids.* – 2021. – Vol. 330. – P. 115703. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2021.115703>.

4. **Vasileva, L.A.** Mixed micellar systems — efficient nanocontainers for the delivery of hydrophobic substrates / L.A. Vasileva, R.F. Eyupova, F.G. Valeeva, G.A. Gaynanova, L.Ya. Zakharova // *Russian Chemical Bulletin.* – 2022. – Vol. 71. – № 9. – P. 1897-1906. <https://doi.org/10.1007/s11172-022-3607-y>.

5. **Vasileva, L.A.** Enhanced potato tuber penetration of carboxin via ultradeformable liposomes / L.A. Vasileva, G.A. Gaynanova, I.R. Nizameev, A.A. Petrova, M.K. Kadirov, T.A. Gorshkova, L.Ya. Zakharova // *Food Bioscience.* – 2022. – Vol. 50. – P. 102003. <https://doi.org/10.1016/j.fbio.2022.102003>.

6. **Vasileva, L.** Transdermal delivery of 2-PAM as a tool to increase the effectiveness of traditional treatment of organophosphate poisoning / L. Vasileva, G. Gaynanova, I. Zueva, A. Lyubina, S. Amerhanova, D. Buzyurova, V. Babaev, A. Voloshina, K. Petrov, L. Zakharova // *International Journal of Molecular Sciences.* – 2022. – Vol. 23. – № 23. – P. 14992. <https://doi.org/10.3390/ijms232314992>.

7. Zakharova, L. Recent nanoscale carriers for therapy of Alzheimer's disease: Current strategies and perspectives / L. Zakharova, G. Gaynanova, E. Vasilieva, **L. Vasileva**, R. Pavlov, R. Kashapov, K. Petrov, O. Sinyashin // *Current Medicinal Chemistry.* – 2023. – Vol. 30. – № 33. – P. 3743-3774. <https://doi.org/10.2174/0929867330666221115103513>.

8. **Vasileva, L.** Mitochondria-targeted delivery strategy of dual-loaded liposomes for Alzheimer's disease therapy / L. Vasileva, G. Gaynanova, F. Valeeva, G. Belyaev, I. Zueva, K. Bushmeleva, G. Sibgatullina, D. Samigullin, A. Vyshtakalyuk, K. Petrov, L. Zakharova, O. Sinyashin // *International Journal of Molecular Sciences.* – 2023. – Vol. 24. – № 13. – P. 10494. <https://doi.org/10.3390/ijms241310494>.

9. **Vasileva, L.** Synthesis, properties, and biomedical application of dicationic gemini surfactants with dodecane spacer and carbamate fragments / L. Vasileva, G. Gaynanova, F. Valeeva, E. Romanova, R. Pavlov, D. Kuznetsov, G. Belyaev, I. Zueva, A.

Lyubina, A. Voloshina, K. Petrov, L. Zakharova // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2023. – Vol. 24. – № 15. – P. 12312. <https://doi.org/10.3390/ijms241512312>.

10. **Vasileva, L.A.** Mitochondria-targeted lipid nanoparticles loaded with rotenone as a new approach for the treatment of oncological diseases / L.A. Vasileva, G.A. Gaynanova, D.A. Kuznetsova, F.G. Valeeva, A.P. Lyubina, S.K. Amerhanova, A.D. Voloshina, G.V. Sibgatullina, D.V. Samigullin, K.A. Petrov, L.Ya. Zakharova // *Molecules*. – 2023. – Vol. 28. – № 20. – P. 7229. <https://doi.org/10.3390/molecules2807229>.

В диссертации автор ссылается на собственные опубликованные работы. В тексте диссертации отсутствуют материалы без ссылки на автора или источник заимствования.

По материалам диссертации также опубликованы тезисы 10 докладов на Международных и Всероссийских конференциях.

Специальность, которой соответствует диссертация.

Диссертационная работа Васильевой Л.А. «Липидные наноконтейнеры, модифицированные монокатионными фосфониевыми и дикатионными аммониевыми ПАВ с карбаматными фрагментами: физико-химические свойства и функциональная активность» соответствует пунктам 1 «Экспериментально-теоретическое определение энергетических и структурно-динамических параметров строения молекул и молекулярных соединений, а также их спектральных характеристик», 3 «Определение термодинамических характеристик процессов на поверхности, установление закономерностей адсорбции на границе раздела фаз и формирования активных центров на таких поверхностях» и 4 «Теория растворов, межмолекулярные и межчастичные взаимодействия. Компьютерное моделирование строения, свойств и спектральных характеристик молекул и их комплексов в простых и непростых жидкостях, а также ранних стадий процессов растворения и зародышеобразования» паспорта специальности 1.4.4. Физическая химия.

Заседание расширенного научного семинара по направлению «Физическая и супрамолекулярная химия, кристаллохимия и спектроскопия» ИОФХ им. А.Е. Арбузова – обособленного структурного подразделения ФИЦ КазНЦ РАН считает, что по актуальности, научной и практической значимости, достоверности полученных результатов, объему, целостности и законченности диссертационная работа Васильевой Лейсан Альбертовны «Липидные наноконтейнеры, модифицированные монокатионными фосфониевыми и дикатионными аммониевыми ПАВ с карбаматными фрагментами: физико-химические свойства и функциональная активность» соответствует требованиям, предъявляемым к диссертационным работам на соискание учёной степени кандидата химических наук по специальности 1.4.4. Физическая химия.

Расширенный научный семинар по направлению «Физическая и супрамолекулярная химия, кристаллохимия и спектроскопия» (протокол № 7 от 31.10.2023 г.) рекомендовал Ученому совету выдать Заключение по диссертационной работе Васильевой Л.А. Присутствовали: 37 чел. Итоги голосования: «за» – 37, «против» – нет, «воздержались» – нет.

Заключение рекомендовано к утверждению на заседании Ученого совета ИОФХ им. А.Е. Арбузова – обособленного структурного подразделения ФИЦ КазНЦ РАН (протокол № 10 от 15.11.2023 г.). Из 27 членов списочного состава Ученого совета присутствовал 21 человек. Рекомендации и замечания, высказанные на научном семинаре, диссидентом учтены, и соответствующие изменения внесены в текст диссертации. Итоги голосования: «за» – 21, «против» – нет, «воздержались» – нет.

Руководитель

ИОФХ им. А.Е. Арбузова – обособленного
структурного подразделения ФИЦ КазНЦ РАН,
доктор химических наук,
член-корреспондент РАН, профессор

А.А. Карасик

Председатель научного семинара по направлению
«Физическая и супрамолекулярная химия,
кристаллохимия и спектроскопия»
ИОФХ им. А.Е. Арбузова – обособленного
структурного подразделения ФИЦ КазНЦ РАН,
доктор химических наук, профессор

И.А. Литвинов

Ученый секретарь

ИОФХ им. А.Е. Арбузова – обособленного
структурного подразделения ФИЦ КазНЦ РАН,
кандидат химических наук

А.В. Торопчина