

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Кашник Анны Станиславовны

«Взаимодействие молекул лекарственных препаратов с модельными липидными мембранами по данным двойного электрон-электронного резонанса спиновых меток», представленной на соискание ученой степени кандидата физико-математических наук по специальности 1.3.17 - Химическая физика, горение и взрыв, физика экстремальных состояний вещества

Представленная работа посвящена экспериментальному изучению методами магнитного резонанса наноразмерного пространственного распределения и локализации спин-меченых малых гостевых молекул известных лекарственных препаратов (нестероидных противовоспалительных препаратов ибупрофена и диклофенака) и спин-меченых стеариновых кислот в присутствии малых гостевых молекул перспективных лекарственных препаратов (мембраноактивный пептид хальципорин) в модельных липидных мембранах. Такие исследования находятся на стыке химической физики, биологии и медицины и направлены на решение острой проблемы современного здравоохранения, практического истощения терапевтических возможностей классических антибиотиков из-за развивающейся к ним резистентности у патогенов, и вызванной этим необходимости создания препаратов иного типа для модуляции свойств и структуры клеточной мембраны. Взаимодействие липидной мембраны с гостевыми молекулами оказывается критически важно и в других биологических процессах, связанных с модуляцией активности мембранно-связанных белков НПВП и нежелательными побочными эффектами препаратов. Основой работы служат методы двойного электрон-электронного резонанса и модуляции спинового эха, в создании и развитии которых лаборатория соискателя принимала самое деятельное участие и на сегодня является признанным в мире авторитетом в данной области. Сами же эти методы сегодня переживают совершенно взрывной период внедрения во все новые, смежные области исследования, превращаясь из доступных лишь небольшому кругу узких специалистов лабораторных инструментов в универсальные и исключительно содержательные методы исследования, как это произошло ранее с оптическими методами и затем методами ядерного магнитного резонанса. Представленная работа вносит существенный вклад в этот процесс, демонстрируя, насколько полезным может стать метод двойного резонанса, применяющийся традиционно в основном для изучения конформаций дважды меченых молекул-зондов, для исследования наноразмерной пространственной организации (и самоорганизации) таких сложных объектов, как липидные мембраны, при введении в них в небольших количествах однократно меченых целевых молекул. В связи с вышесказанным своевременность и востребованность предпринятого в диссертации исследования, корректность выбранных для проводимого исследования методов и подходов не вызывает никаких сомнений.

В представленной работе проведен большой объем экспериментальных исследований, их моделирования и сопоставления с литературными данными, автор продемонстрировала свою квалификацию во всех ключевых аспектах современного физико-химического исследования, от приготовления сложных гетерогенных образцов и их экспериментального изучения до анализа первичных экспериментальных данных и интерпретации большой их совокупности в виде интуитивно приемлемой качественной модели. Работа логично поставлена и выполнена. Особо хочу отметить очень большой объем экспериментальной работы, несомненно потребовавшей огромного упорства и больших затраченных усилий. Очень важным и интересным мне кажется продемонстрированная и творчески использованная автором возможность работать магниторезонансными методами при

достаточно низких концентрациях вводимых в мембрану гостевых молекул, близких к реально имеющим место в клинической практике, что значительно повышает практическую ценность проведенного исследования как в плане конкретных полученных данных, так и продемонстрированных потенциальных возможностей таких работ в принципе. Автореферат написан понятным языком и дает исчерпывающее представление о проведенном исследовании и соответствии работы всем требованиям к диссертациям. Вопросов и замечаний по изложенной работе нет, хотелось бы только уточнить два момента:

- в автореферате не нашлось указаний о температуре, при которой проводятся измерения. Приходится ли, как общепринято в двойном резонансе, работать при криогенных температурах, или мембраны позволяют приблизиться к более физиологичным условиям?

- очень красивая модель «шахматной шкатулки» описана чисто качественно. Можно ли из экспериментальных данных попытаться получить какие-то более количественные ее характеристики, например, аналогичные размеру области когерентного рассеяния и ширины распределения по нему в дифракционных экспериментах, и попытаться понять их связь со свойствами мембраны из соображений типа скейлинговых, работающих в гидродинамике?

Результаты проведенных исследований опубликованы в профильных международных физико-химических журналах и неоднократно докладывались на конференциях. Считаю, что диссертационная работа «Взаимодействие молекул лекарственных препаратов с модельными липидными мембранами по данным двойного электрон-электронного резонанса спиновых меток» соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 г. (в действующей редакции), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, и является научно-квалификационной работой, в которой решена задача развития экспериментальных и теоретических подходов к исследованию методами магнитного резонанса взаимодействия малых гостевых молекул с модельными липидными мембранами и индуцированной ими структурной реорганизации мембран, что может быть использовано для установления механизмов действия и разработки новых перспективных лекарственных препаратов, а также снижения нежелательных побочных эффектов и улучшения средств доставки существующих лекарств, а ее автор, Кашник Анна Станиславовна, заслуживает присуждения ей искомой ученой степени кандидата физико-математических наук по специальности 1.3.17 - химическая физика, горение и взрыв, физика экстремальных состояний вещества.

Стась Дмитрий Владимирович,
К.ф.-м.н., специальность 01.04.17 - химическая физика, горение и взрыв, физика экстремальных состояний вещества,
доцент, старший научный сотрудник Лаборатории быстропротекающих процессов
Федерального государственного бюджетного учреждения науки
Института химической кинетики и горения им. В.В. Воеводского
Сибирского отделения Российской академии наук
630090, Новосибирск, Институтская ул., 3; <http://www.kinetics.nsc.ru/>
Телефон (раб.): (383) 333 1561, электронная почта: stass@kinetics.nsc.ru
09 апреля 2025 г.

Согласен на включение моих персональных данных в документы,
связанные с работой диссертационного совета, и их дальнейшую обработку.

Подпись Стась Д.В. удостоверяю



Член секретарь
ИХКГ СО РАН
к.ф.-м.н.
Пырьева А.П.