

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 24.1.116.01 (Д 002.085.01)
НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО
УЧРЕЖДЕНИЯ НАУКИ ИНСТИТУТА СИНТЕТИЧЕСКИХ ПОЛИМЕРНЫХ
МАТЕРИАЛОВ ИМ. Н.С. ЕНИКОЛОПОВА РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК
ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ
КАНДИДАТА ХИМИЧЕСКИХ НАУК
аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от «11» сентября 2025 г. № 11

О присуждении Рыжкову Алексею Игоревичу, гражданину РФ, ученой степени кандидата химических наук.

Диссертация «Синтез и исследование свойств нового класса амфифильных карбосилановых Янус-дендримеров с использованием природных соединений» по специальности 1.4.7 – «Высокомолекулярные соединения» принята к защите 19 июня 2025 года, протокол № 9, диссертационным советом 24.1.116.01 (Д 002.085.01) на базе Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института синтетических полимерных материалов им. Н.С. Ениколопова Российской академии наук (ИСПМ РАН), 117393 г., Москва, ул. Профсоюзная, 70, (приказ Минобрнауки №75/нк от 15 февраля 2013 года).

Соискатель Рыжков Алексей Игоревич, 1995 года рождения, в 2017 г. окончил Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский технологический университет», г. Москва, с квалификацией «бакалавр», в 2019 г. окончил Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «МИРЭА – Российский технологический университет», г. Москва, с квалификацией «магистр». С 2019 г. по 2023 г. проходил обучение в аспирантуре ИНЭОС РАН. Кандидатский минимум был сдан в 2020-2022 годах. В настоящее время работает в должности младшего научного сотрудника в лаборатории термостойких термопластов Отдела полимерных конструкционных материалов ИСПМ РАН.

Диссертационная работа выполнена в Лаборатории молекулярного конструирования полимерных наноматериалов ИСПМ РАН, была

рекомендована к защите на заседании Ученого совета ИСПМ РАН 11 июля 2024 г., протокол № 5.

Научный руководитель – **Дроздов Федор Валерьевич**, кандидат химических наук, старший научный сотрудник, заведующий лабораторией молекулярного конструирования полимерных наноматериалов ФГБУН ИСПМ РАН, г. Москва.

Официальные оппоненты:

Вацадзе Сергей Зурабович, доктор химических наук, профессор РАН, заведующий Лабораторией супрамолекулярной химии ФГБУН Института органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, г. Москва;

Загидуллин Алмаз Анварович, кандидат химических наук, заведующий Лабораторией элементоорганических соединений и полимеров Института органической и физической химии им. А.Е. Арбузова – обособленного структурного подразделения ФГБУН ФИЦ КазНЦ РАН, г. Казань.

Официальные оппоненты дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация:

Ведущая организация Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Ордена Трудового Красного Знамени Институт нефтехимического синтеза имени А.В. Топчиева Российской академии наук (ИНХС РАН), в своем положительном отзыве, составленном к.х.н., научным сотрудником лаборатории «Кремнийорганических и углеводородных циклических соединений» Андреяновым Федором Александровичем и к.х.н., младшим научным сотрудником лаборатории «Кремнийорганических и углеводородных циклических соединений» Зоткиным Максимом Александровичем, и утвержденном и.о. директора Федерального государственного бюджетного учреждения науки Ордена Трудового Красного Знамени Института нефтехимического синтеза имени А.В. Топчиева Российской академии наук, к.х.н. Дементьевым Константином Игоревичем, отмечает актуальный характер диссертационного исследования Рыжкова А.И., посвященного синтезу кремнийорганических Янус-дендримеров на основе

природного соединения – лимонена, изучению их самоорганизации и исследованию свойств получаемых дендримеросом. Актуальность работы определена необходимостью создания принципиально новых дендритных структур с контролируемой самоорганизацией и прогнозируемыми свойствами. Такие структуры имеют потенциальное применение в области нанотехнологии и биомедицины.

Научная новизна работы заключается в разработке новых подходов к синтезу карбосилановых монодендронов и получению амфифильных Янус-дендримеров на их основе с использованием природных соединений. Впервые на основе природного терпена, лимонена, были получены карбосилановые монодендроны с аллильной оболочкой 0, 1 и 2 генерации. Продемонстрирована широкая возможность их функционализации, как в фокальной точке, с образованием эпоксидной, гидроксильной и пропаргилатных групп, так и на периферии, с образованием карбосилановых и карбосилан-силоксановых гидрофобных монодендронов.

Кроме того, впервые были получены карбосилановые монодендроны различных генераций на основе аллилхлорида, содержащие триэтиленгликолевые лучи и азидопропильную группу в фокальной точке, что расширяет спектр их потенциальных применений, в том числе с использованием методов «клик-химии». На базе синтезированных монодендронов разработан новый класс амфифильных Янус-дендримеров, способных к самосборке в наночастицы. Полученные наноструктуры представляют интерес для создания систем направленной доставки лекарственных средств.

Теоретическая и практическая значимость работы заключается в том, что синтезированные амфифильные Янус-дендримеры, полученные на основе природного терпена, лимонена, способны к самоорганизации в водной среде с образованием надмолекулярных структур (дендримеросом). Показано, что величина критической концентрации ассоциации для данных соединений практически не зависит от их молекулярного состава и архитектурных особенностей. По данным динамического и электрофоретического рассеяния света полученные наночастицы характеризуются низким индексом

полидисперсности (≤ 0.2) и высоким по модулю электрокинетическим потенциалом, что указывает на их коллоидную стабильность и делает их перспективными кандидатами для дальнейшего применения в области биомедицины, включая системы адресной доставки и инкапсуляции биологически активных веществ.

Диссертационная работа Рыжкова А.И. представляет собой целостное, достаточное по объему и законченное систематическое исследование.

Результаты диссертационного исследования вносят вклад как в фундаментальное описание структуры и поведения молекул Янус-дендримеров, так и в разработку наноконтейнеров (дендримеросом) на их основе.

Автореферат адекватно и в полной мере отражает основное содержание диссертации. Результаты работы опубликованы в двух статьях, в том числе в журнале квартиля Q1.

Несмотря на безусловно положительную оценку работы Рыжкова А.И. по диссертации имеется ряд несущественных замечаний и вопросов:

1. Диссертант указывает, что в результате взаимодействия эпокси-функционализированных дендронов с пропаргиловой кислотой получают продукты с полной конверсией, однако на масс-спектрах (рис. 3.68 и 3.72) присутствуют неопределенные сигналы с $m/z=560$ и 767 соответственно. Чему соответствуют данные пики ионов?

2. В тексте не было отчетливо прояснено, как именно рассчитывалось массовое соотношение гидрофильного и гидрофобного блоков, а также отсутствует пояснение, каким образом были рассчитаны индексы полидисперсности полученных дендримеросом; на основании данных какого анализа можно сделать вывод, что дендримеры организовываются именно в везикулы?

3. В литературном обзоре говорится, что размеры дендримеросом могут быть варьированы в том числе способом их приготовления, однако, в настоящей работе подчеркивается, что размер полученных частиц определяется только природой гидрофильного и гидрофобного фрагментов. Возможно ли получение частиц других размеров на основе полученных в данной работе

объектов (JD1-JD4)?

4. Ряд рисунков выполнен в недостаточном разрешении (Рис. 1.5-1.7, 1.20, 1.22-1.24, 1.27, 1.31, 3.103-3.106), что усложняет чтение работы; на рис. 3.74 и 3.87 некорректно отображаются оси.

Указанные замечания носят дискуссионный характер и не снижают общей высокой оценки диссертационной работы.

Диссертационная работа Рыжкова Алексея Игоревича представляет собой законченное научно-квалификационное исследование, выполненное на высоком научном уровне. Автором проделана значительная синтетическая и аналитическая работа, потребовавшая высокой квалификации и глубоких знаний в области химии высокомолекулярных соединений. В результате работы разработаны эффективные синтетические подходы к получению серии амфифильных карбосилановых Янус-дендримеров с заданной архитектурой, изучена их самосборка с формированием упорядоченных наноструктур. Полученные результаты имеют как фундаментальное, так и прикладное значение. Разработанные синтетические подходы открывают новые возможности для создания функциональных дендримерных макромолекул. Установленные закономерности самоорганизации полученных Янус-дендримеров вносят важный вклад в понимание взаимосвязи структура-свойства в данном классе соединений.

Диссертационная работа Рыжкова А.И. «Синтез и исследование свойств нового класса амфифильных карбосилановых Янус-дендримеров с использованием природных соединений» по своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости полностью отвечает требованиям п.п. 9-14 Положения ВАК «О порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 в действующей редакции, а ее автор, Рыжков Алексей Игоревич, заслуживает присуждения ученой степени кандидата наук по специальности 1.4.7 – Высокомолекулярные соединения, химические науки.

На автореферат диссертации поступило 5 отзывов.

1. Отзыв к.х.н., научного сотрудника Лаборатории стереохимии сорбционных процессов ФГБУН Института элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской академии наук (ИНЭОС РАН), Черкасовой Полины Владимировны, положительный. Содержит следующий вопрос:

- 1) В работе использованы катализаторы на основе тяжелых металлов (медь, платина). Соответствует ли их содержание необходимым требованиям, предъявляемым в биомедицине? И измерялось ли остаточное содержание металлов в образцах?

2. Отзыв к.х.н., младшего научного сотрудника Лаборатории кремнийорганических соединений ФГБУН Института элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской академии наук (ИНЭОС РАН), Ершовой Татьяны Олеговны, положительный, содержит следующие вопросы и замечания:

- 1) В работе проведено широкое исследование физико-химических свойств полученных наночастиц на основе Янус-дендримеров в водной среде, и отмечено, что они перспективны для биомедицинского применения. Проводились ли аналогичные исследования свойств данных частиц в условиях биологических жидкостей?
- 2) Чем обусловлен выбор подхода к получению эпоксидных производных? Пробовали ли другие способы?

3. Отзыв к.ф.-м.н., старшего научного сотрудника лаборатории Молекулярной физики и полимеров филиала «Петербургского института ядерной физики им. Б.П. Константинова Национального исследовательского центра «Курчатовский институт» – Институт высокомолекулярных соединений, Кирилэ Татьяны Юрьевны, положительный. Содержит следующие замечания:

- 1) Непонятно как из диаграммы Зимма вычислялось число агрегации ($N_{\text{агр.}}$). Фактор формы R_g/R_h зависит от качества растворителя. Определялся ли второй вириальный коэффициент?

4. Отзыв к.х.н., научного сотрудника Лаборатории Синтеза и изучения свойств полимеров Химического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова, Баленко Николая Витальевича, положительный. Содержит следующие вопросы и пожелания:

- 1) Хотя отмечена перспективность дендримеросом для доставки лекарств, в автореферате отсутствует информация о каких-либо биологических испытаниях (например, токсичность, биосовместимость и т.д.). Планируются ли такие исследования в будущем?
- 2) Автор не рассматривает влияние таких параметров, как pH, ионная сила или температура на стабильность и размеры формируемых наночастиц. Эти параметры критически важны для практического применения, особенно в биологических жидкостях. Предусматриваются ли такие исследования?

5. Отзыв к.х.н., главного специалиста кафедры химии высоких энергий и радиозэкологии РХТУ имени Д.И. Менделеева, Нечаева Ильи Васильевича, положительный. Содержит следующие вопросы и пожелания:

- 1) Простым способом модификации видится окисление тиоэфирного фрагмента в гидрофильной части янус-дендримеров JD1-JD4 в соответствующий сульфоксид, что может существенно изменить свойства получаемых дендримеросом. Планируется ли работа в данном направлении?
- 2) Стадия соединения монодендронов в продукты JD проводилась посредством медь-катализируемого азид-алкинового циклоприсоединения (CuAAC). Критична ли на данной стадии инертная атмосфера и наблюдалось ли при этом образование димерных $\text{LimProp-G}_1\text{Bu}^4$ ацетиленов?
- 3) Выбор катализатора азид-алкинового циклоприсоединения влияет на паттерн замещения триазольного ядра: в частности, RuAAC метод приводит к 1,5-дизамещенному 1,2,3-триазолу, что может кардинально изменить архитектуру янус-дендримеров. Проводились

ли такие эксперименты и планируются ли работы в данном направлении?

- 4) Просматривается ли потенциал гидрофильной части (PEG) амфифильных дендримеров к хелатированию металлов. Изучалась ли возможность комплексообразования полученных соединений?
- 5) Физико-химическое сходство с биологическими мембранами полученных Янус-дендримеров подталкивает к изучению их проницаемости через искусственные мембраны. Планируется ли такое исследование?
- 6) Незначительное замечание: работа называется «Синтез и исследование свойств нового класса амфифильных карбосилановых Янус-дендримеров с использованием природных соединений», но так как природное соединение использовалось одно (лимонен), его и следовало указывать в названии.

Публикации по теме диссертации:

1. Synthesis of Carbosilane and Carbosilane-Siloxane Dendrons Based on Limonene / A. Ryzhkov, F. Drozdov, G. Cherkaev, A. Muzafarov // Polymers. – 2022. – Vol. 14. – № 16. – P. 3279.

2. Approaches to the Functionalization of Organosilicon Dendrones Based on Limonene / A. I. Ryzhkov, F. V. Drozdov, G. V. Cherkaev, A. M. Muzafarov // Applied Sciences. – 2023. – Vol. 13. – № 4. – P. 2121.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается компетентностью ученых-экспертов, и наличием у них научных публикаций в области синтеза, модификации, исследования свойств и применения полимерных материалов, в том числе полисилоксанов, а также в области супрамолекулярной химии.

Диссертационная работа Рыжкова Алексея Игоревича посвящена синтезу и исследованию свойств нового класса амфифильных карбосилановых Янус-дендримеров с использованием природных соединений. Главным результатом работы является разработанный автором общий синтетический подход для

получения карбосилановых гидрофильных и гидрофобных монодендронов дивергентным способом и их соединения друг с другом посредством Cu(I)-катализируемой реакции азид-алкинового циклоприсоединения с образованием Янус-дендримеров. Также на основе природного вещества лимонена впервые получены карбосилановые монодендроны с аллильной оболочкой нулевой, первой и второй генерации. Показана возможность функционализации полученных монодендронов на основе лимонена, как в фокальной точке, с образованием эпоксидной, гидроксильной и пропаргилатных групп, так и в периферии, с образованием карбосилановых и карбосилан-силоксановых гидрофобных монодендронов. На основе аллилхлорида получены аллил-функциональные монодендроны. Полученные монодендроны были модифицированы меркапто-производным монометилового эфира триэтиленгликоля, с образованием гидрофильных монодендронов нулевой и первой генерации с триэтиленгликолевыми лучами и азидопропильной функциональной группой в фокальной точке. Посредством реакции азид-алкинового циклоприсоединения получен ряд амфифильных карбосилановых Янус-дендримеров. Экспериментально показано, что синтезированные амфифильные Янус-дендримеры способны к самоорганизации в надмолекулярные структуры (частицы) в водной среде. Величина критической концентрации ассоциации полученных Янус-дендримеров практически не зависит ни от молекулярного состава, ни от архитектуры исходных макромолекул и составляет $\sim 5 \times 10^{-3}$ мг/мл. Физико-химические свойства частиц на основе синтезированных Янус-дендримеров в основном определяются строением исходных макромолекул, а не массовым соотношением гидрофильного и гидрофобного дендронов в них. Согласно данным статического рассеяния света все полученные частицы характеризуются величиной $R_g/R_h \sim 1.0-1.5$, что указывает на их везикулярное строение. По данным динамического и электрофоретического рассеяния света все дендримеросомы обладают малым индексом полидисперсности (≤ 0.2) и высоким (по модулю) электрокинетическим потенциалом, что обуславливает их перспективность для возможных биомедицинских применений.

Актуальность работы

Одним из актуальных направлений развития нанотехнологий является разработка наноконтейнеров, предназначенных для инкапсуляции различных типов молекул, таких как лекарственные средства, вакцины, генетический материал и наночастицы. Среди таких систем доставки особое внимание уделяется дендримеросомам - наноструктурам, формирующимися в результате самосборки молекул дендронов или дендримеров. Эти структуры обладают уникальными свойствами, такими как высокая стабильность, способность к самоорганизации, узкое распределение по размерам. Также возможность простой функционализации поверхности дендримеросом и варьирование их размеров позволяют использовать их для изучения и моделирования органелл клеток с последующей прививкой к поверхности бактерий. Диссертационное исследование Рыжкова А.И., посвященное изучению механизмов самосборки дендримеросом в зависимости от структуры исходных макромолекул является актуальной задачей, а полученные знания могут быть использованы для создания новых классов самоорганизующихся наноструктур с заданными геометрическими параметрами и функциональными характеристиками.

Цель диссертационной работы Рыжкова А.И. заключается в разработке эффективных синтетических подходов к получению амфифильных карбосилановых Янус-дендримеров с заданной архитектурой, изучении их самосборки в растворах с формированием упорядоченных наноструктур, дендримеросом, предназначенных для использования в качестве систем доставки.

Научная новизна полученных результатов. На основе лимонена впервые получены карбосилановые монодендроны с аллильной оболочкой нулевой, первой и второй генерации. Показана возможность функционализации полученных монодендронов на основе лимонена, в фокальной точке, с образованием эпоксидной, гидроксильной и пропаргилатных групп, а также на периферии, с образованием карбосилановых и карбосилан-силоксановых

гидрофобных монодендронов. На основе аллилхлорида впервые получены карбосилановые монодендроны различных генераций с триэтиленгликолевыми лучами и азидопропильной функциональной группой в фокальной точке. Из полученных монодендронов был синтезирован ряд амфифильных Янус-дендримеров, на основе которых были получены наночастицы.

Теоретическая и практическая значимость работы. Теоретическая значимость работы состоит в том, что синтезированные амфифильные Янус-дендримеры на основе природного соединения, лимонена, способны к самоорганизации в надмолекулярные структуры (частицы) в водной среде. Величина критической концентрации, приводящей к ассоциации полученных Янус-дендримеров, практически не зависит как от молекулярного состава, так и архитектуры исходных макромолекул. Практическая значимость работы заключается в том, что полученные дендримеросомы обладают малым индексом полидисперсности (≤ 0.2) и высоким (по модулю) электрокинетическим потенциалом, что обуславливает их перспективность для биомедицинских применений.

Диссертация Рыжкова А.И. соответствует пунктам 2, 3 и 9 паспорта научной специальности 1.4.7 – «Высокомолекулярные соединения» и отрасли науки – химические. Результаты работы были опубликованы в виде 2 статей в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК. Материалы работы также были представлены в виде устных и стендовых докладов на 11 международных и всероссийских конференциях.

В публикациях и докладах диссертанта подробно изложены основные положения и содержание проведенных теоретических и экспериментальных исследований.

В ходе защиты диссертации были высказаны следующие критические замечания и вопросы:

1. Светорассеяние на низких концентрациях дает какой-то сигнал? Какая концентрация была самой маленькой?
2. Почему дзета-потенциал не чувствителен к составу?

3. Вы изучали самоорганизацию этих частиц после того, как меняли органическую фазу на водную. В растворе ТГФ эти молекулы не склонны к самоорганизации?
4. Вы делаете вывод, что, когда гидродинамический радиус близок к единице, агрегаты представляют собой везикулы, а после этого показываете данные АСМ, где показаны и везикулы, и сферические частицы. Эти сферические частицы тоже являются везикулами?
5. Что объясняет название «Янус-дендример»? Что становится ясно из этого названия?
6. Вы синтезировали и исследовали свойства 4-х дендримеров, они имеют разную структуру. В докладе вы постоянно подчеркивали, что различия между ними особо нет, но, если углубляться в небольшие детали, разница видна. Скажите, пожалуйста, какое влияние будет оказывать гидрофильная и гидрофобная части на свойства этих дендримеров? Какая из них больше? Или, поскольку разница небольшая, сделать такой анализ сложно?
7. У вас образуется гидрофильная оболочка определенной плотности. Логика такая, что если у вас 4 гидрофильных хвоста в одной молекуле, а в другой 2, то агрегативное число должно сильно отличаться. Оно отличается?

Соискатель Рыжков А.И. согласился с высказанными замечаниями, ответил на задаваемые ему в ходе заседания вопросы и привел собственную аргументацию:

1. Светорассеяние делали для ряда концентраций. Самой низкой концентрацией была 0,06 мг/мл.
2. Мы видим, что объекты, имеющие 4 гидрофильных триэтиленгликолевых луча, имеют большой дзета-потенциал. Из литературы известно, что этиленгликоли имеют отрицательный дзета-потенциал. Поэтому, в данном случае, это неудивительно, несмотря на то, что молекула нейтральная. Исходя из данных таблицы мы видим, что

дзета-потенциал является отрицательным и обусловлен именно гидрофильным фрагментом.

3. Нет, в растворе ТГФ наблюдается молекулярный раствор.

4. Метод АСМ предполагает высушивание образца, поэтому изображения могут быть некорректными, необходимо проводить крио-ПЭМ исследования, чтобы утверждать однозначно. Мы предполагаем, что в данном случае произошла агрегация в ходе высушивания образца.

5. Молекула Янус-дендримера имеет 2 части: гидрофильную и гидрофобную или жесткую и мягкую. Таким образом, они в некотором смысле похожи на бога Януса, который смотрит назад и в будущее.

6. Разница, действительно, небольшая. Все наши объекты показали себя замечательно. У нас имеются очень хорошие данные по исследованиям. То, о чем вы говорите — это больше предмет дальнейшего исследования, задачи, которая будет перед нами поставлена. Зависит от того, какие препараты мы будем загружать: гидрофильные или гидрофобные.

7. Да, отличается.

Исследование Рыжкова А.И. выполнено на высоком научном уровне. Результаты диссертационной работы вносят заметный вклад в развитие науки и технологии в области синтеза и исследования свойств кремнийорганических полимеров, в частности - полимеров дендримерного типа.

Диссертационный совет считает, что диссертация Рыжкова А.И. полностью соответствует требованиям пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ №842 от 24.09.2013г., предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук. На заседании диссертационного совета, прошедшем 11 сентября 2025 г., принято решение: за разработку метода синтеза и исследование свойств нового класса амфифильных карбосилановых Янус-дендримеров с использованием природных соединений, присудить Рыжкову Алексею Игоревичу ученую степень кандидата химических наук по специальности 1.4.7. – высокомолекулярные соединения.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 15 человек, из них 15 докторов наук, участвовавших в заседании, из 18 человек, входящих в состав, проголосовали: «за» - 15, «против» - 0, воздержавшихся нет.

Председатель
диссертационного совета
24.1.116.01 (Д 002.085.01),
Д.х.н., чл.-корр. РАН

Ученый секретарь
диссертационного совета,
д.х.н.
11.09.2025 г.



Озерин Александр Никифорович

Борщев Олег Валентинович