

УТВЕРЖДАЮ:

Проректор по научной работе и цифровому развитию
Федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования
«Саратовский национальный исследовательский
государственный университет имени Н.Г.
Чернышевского», доктор физ.-мат. наук, профессор


Алексей Александрович Короновский

» мая 2023 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского» по диссертации Бокарева Андрея Николаевича «Межмолекулярное взаимодействие алмазоподобных наночастиц с лекарственными препаратами и биомолекулами» на соискание учёной степени кандидата физико-математических наук по специальности 1.3.6. – Оптика, выполненной на кафедре оптики и биофотоники Института физики ФГБОУ ВО «СГУ имени Н.Г. Чернышевского»

Тема диссертационной работы утверждена приказом ректора ФГБОУ ВО «СГУ имени Н.Г. Чернышевского» № 72-Д от 6.06.2022 г.

В 2012 г. Бокарев А.Н. окончил СГТУ имени Гагарина Ю.А. и получил степень магистра техники и технологии по направлению «Информатика и вычислительная техника». С 2012 г. по 2016 г. являлся аспирантом кафедры «Физика» СГТУ имени Гагарина Ю.А.

С 1.04.2022 г. и по настоящее время Бокарев А.Н. является соискателем учёной степени кандидата физико-математических наук по специальности 1.3.6. - Оптика в ФГБОУ ВО «СГУ имени Н.Г. Чернышевского», приказ о прикреплении №43-Д от 1.04.2022 г.

Справка об обучении №209 от 28 ноября 2022 г. выдана ФГБОУ ВО «СГТУ имени Гагарина Ю.А.».

Научный руководитель – Пластун Инна Львовна, доктор физико-математических наук, профессор кафедры «Информационная безопасность автоматизированных систем» ФГБОУ ВО «СГТУ имени Гагарина Ю.А.», утверждённая приказом ректора ФГБОУ ВО «СГУ имени Н.Г. Чернышевского» № 72-Д от 6.06.2022 г., представила положительный отзыв о диссертации и соискателе.

Научную экспертизу диссертация проходила на расширенном заседании кафедры оптики и биофотоники ФГБОУ ВО «СГУ имени Н.Г. Чернышевского» с приглашением специалистов по профилю диссертации.

На заседании присутствовали:

Тучин Валерий Викторович, д.ф.-м.н., проф., чл.-корр. РАН, зав. каф. оптики и биофотоники,

Дербов Владимир Леонардович, д.ф.-м.н., с.н.с., проф. каф. общей, теоретической и компьютерной физики,

Генина Элина Алексеевна, д.ф.-м.н., проф. каф. оптики и биофотоники,

Скрипаль Анатолий Владимирович, д.ф.-м.н., проф., зав. каф. медицинской физики,

Кочубей Вячеслав Иванович, д.ф.-м.н., проф. каф. оптики и биофотоники,

Рябухо Владимир Петрович, д.ф.-м.н., проф. каф. оптики и биофотоники,

Зимняков Дмитрий Александрович, д.ф.-м.н., проф., зав. каф. Физика СГТУ,

Пластун Инна Львовна, д.ф.-м.н., проф. каф. Информационная безопасность автоматизированных систем СГТУ,

Янина Ирина Юрьевна, к.ф.-м.н., доцент каф. оптики и биофотоники,

Дьяченко Полина Александровна, к.ф.-м.н., доцент каф. оптики и биофотоники,

аспиранты, инженеры и лаборанты кафедры оптики и биофотоники.

Рецензенты диссертации:

Глухова Ольга Евгеньевна, д.ф.-м.н., проф., зав. каф. радиотехники и электродинамики,

Березин Кирилл Валентинович, д.ф.-м.н., проф. каф. оптики и биофотоники.

По итогам обсуждения диссертации принято следующее заключение:

Диссертация Бокарева Андрея Николаевича, представленная к защите на соискание учёной степени кандидата физико-математических наук по специальности 1.3.6. – Оптика, выполнена на высоком научном уровне, представляет собой самостоятельное, целостное, завершённое исследование, выполненное на актуальную тему, и направлена на изучение спектральных проявлений межмолекулярного взаимодействия алмазоподобных наночастиц с противоопухолевыми препаратами на примере антибиотиков доксорубицина и митоксантрона и с азотистыми основаниями ДНК на основе моделирования ИК спектров методами теории функционала плотности с последующим определением параметров образующихся водородных связей для оценки степени устойчивости молекулярных комплексов.

Личный вклад автора. Все начальные молекулярные модели рассматриваемых в работе комплексов создавались лично автором. Все

процедуры численного молекулярного моделирования, предварительная обработка и визуализация результатов расчётов проводились лично автором. В рамках диссертационного исследования автором были разработаны вспомогательные программы для визуализации и анализа результатов численного моделирования.

Постановка задач и анализ полученных результатов проводились совместно с научным руководителем.

Степень достоверности полученных результатов обеспечивается использованием ранее апробированных во множестве исследований методов молекулярного моделирования на основе теории функционала плотности, реализованных в широко применяемом программном комплексе Gaussian. Совпадение расчетных и экспериментальных данных для рассматриваемых в диссертации молекулярных комплексов подтверждает достоверность методов исследования.

Научная новизна результатов диссертации состоит как в обнаружении спектральных проявлений комплексообразования на основе водородного связывания в двухкомпонентных смесях и молекулярных системах, так и в использовании новых объектов для модельных представлений и аппроксимационных приёмов, позволяющих реализовать компьютерное моделирование соединений:

1. Для определения равновесных геометрических конфигураций и расчёта ИК спектров наноалмазов и их комплексов с противоопухолевыми лекарственными препаратами и биомолекулами предложен новый подход, основанный на использовании в качестве модели карбоксилированного наноалмаза молекулы 1,3,5,7-адамтантетракарбоновой кислоты.

2. Методами теории функционала плотности впервые определены равновесные геометрические конфигурации и рассчитаны ИК спектры молекулярных комплексов карбоксилированных наноалмазов с биомолекулами на примере азотистых оснований ДНК в кристаллической фазе и водном окружении. На основе анализа ИК спектров определены параметры образующихся водородных связей. Проведена сравнительная оценка силы межмолекулярного взаимодействия карбоксилированных наноалмазов с различными азотистыми основаниями ДНК.

3. Методами теории функционала плотности впервые определены равновесные геометрические конфигурации и рассчитаны ИК спектры молекулярных комплексов карбоксилированных наноалмазов с противоопухолевыми лекарственными препаратами доксорубицином и митоксантроном в кристаллической фазе и водном окружении. На основе анализа параметров образующихся межмолекулярных водородных связей установлено, что между рассмотренными препаратами и карбоксилированными наноалмазами происходит достаточно сильное супрамолекулярное взаимодействие.

4. На основе сравнительного анализа спектральных проявлений межмолекулярного взаимодействия в кристаллической фазе и водном

окружении установлено влияние водного окружения на параметры водородных связей в молекулярных комплексах карбоксилированных наноалмазов с азотистыми основаниями ДНК и противоопухолевыми лекарственными препаратами доксорубицином и митоксантроном.

5. С использованием методов теории функционала плотности впервые определены равновесные геометрические конфигурации и рассчитаны ИК спектры наноалмазов с различными поверхностными функциональными группами в водном окружении. На основе анализа спектральных проявлений взаимодействия молекул воды с поверхностными функциональными группами установлены параметры образующихся в водном растворе водородных связей в зависимости от типа функционализации поверхности.

Теоретическая и практическая значимость.

1. Выявленное в ходе диссертационного исследования влияние водородного связывания на ИК спектры двухкомпонентных смесей функционализированных наноалмазов с биомолекулами и лекарственными препаратами в кристаллической фазе и водном окружении позволит более точно интерпретировать экспериментальные ИК спектры данных молекулярных комплексов.

2. Полученные в диссертации результаты дают теоретическое обоснование механизмов образования комплексов карбоксилированных наноалмазов с противоопухолевыми лекарственными препаратами, используемых для адресной доставки и способствующих повышению терапевтической эффективности.

3. Механизмы супрамолекулярного взаимодействия между азотистыми основаниями ДНК и углеродными наноструктурами, обнаруженные в ходе диссертационного исследования, могут служить основой для численного моделирования процессов секвенирования ДНК.

4. Предложенные и апробированные в диссертации новые подходы к построению начальных молекулярных моделей комплексов функционализированных наноалмазов с различными веществами могут быть успешно применены при моделировании равновесных геометрических конфигураций и ИК спектров других алмазоподобных соединений.

Апробация. Результаты работы докладывались и обсуждались на: 8th International Conference on Advanced Optoelectronics and Lasers – CAOL (Sozopol, Bulgaria, 2019), международных симпозиумах и международных молодежных научных школах Saratov Fall Meeting (Саратов, 2014, 2015, 2016, 2017, 2018, 2019, 2020), International conference Advanced Carbon Nanostructures (Saint Petersburg, 2017, 2019), международном XXV съезде по спектроскопии и молодёжной научной школе по оптике и спектроскопии (Троицк, 2016), международном XVIII симпозиуме по межмолекулярному взаимодействию и конформациям молекул (Ярославль, 2016), 16th International Conference “Laser Optics 2014” (Saint Petersburg, 2014), международных научных конференциях «Математические методы в технике

и технологиях - ММТТ» (Тамбов, 2014; Саратов, 2015, 2016), 6th International "Nanoparticles, Nanostructured Coatings and Microcontainers: Technology, Properties, Applications" workshop (Saratov, 2015), международной научно-технической конференции «Актуальные проблемы электронного приборостроения (АПЭП)» (Саратов, 2014), всероссийской молодежной школе-конференции «Квантово-химические расчеты: структура и реакционная способность органических и неорганических молекул» (Иваново, 2018), всероссийских молодежных научно-инновационных школах «Математика и математическое моделирование» (Саров, 2016, 2017, 2018, 2019), всероссийских научных школах-семинарах «Взаимодействие сверхвысокочастотного, терагерцового и оптического излучения с полупроводниковыми микро- и наноструктурами, метаматериалами и биообъектами» (Саратов, 2017, 2018), всероссийской школе-семинаре «Методы компьютерной диагностики в биологии и медицине» (Саратов, 2016), всероссийском семинаре памяти профессора Ю.П. Волкова (Саратов, 2015), всероссийской научной конференции молодых ученых «Нанoeлектроника, нанофотоника и нелинейная физика» (Саратов, 2014).

Соответствие диссертации научной специальности. Диссертация Бокарева Андрея Николаевича «Межмолекулярное взаимодействие алмазоподобных наночастиц с лекарственными препаратами и биомолекулами», посвященная исследованию спектральных проявлений межмолекулярного взаимодействия алмазоподобных наночастиц с противоопухолевыми препаратами на примере антибиотиков доксорубицина и митоксантрона и с азотистыми основаниями ДНК на основе моделирования ИК спектров методами теории функционала плотности, соответствует научной специальности 1.3.6. – Оптика.

По материалам диссертации опубликовано 32 печатных работы (из них 1 монография, 11 статей в изданиях из перечня ВАК РФ и изданиях, входящих в базу цитирования Scopus), а также получены 2 авторских свидетельства Роспатента о государственной регистрации программы для ЭВМ.

Монография по теме диссертации

1. Бокарев А.Н. Межмолекулярное взаимодействие алмазоподобных наночастиц с лекарственными препаратами и биомолекулами: монография / А.Н. Бокарев, И.Л. Пластун. Саратов: Саратов. гос. техн. ун-т, 2020. - 151 с.

Публикации по теме диссертации в изданиях из перечня ВАК РФ и изданиях, входящих в базу цитирования Scopus

2. Plastun I.L., Bokarev A.N., Zakharov A.A., Naumov A.A. Supramolecular interaction of modified nanodiamonds, biomolecules and drugs: molecular modeling // Fullerenes Nanotubes and Carbon Nanostructures. – 2020. - V. 28, №3. - P. 183-190. DOI: 10.1080/1536383X.2019.1686618.

3. Laptinskiy K.A., Bokarev A.N., Dolenko S.A., Plastun I.L., Sarmanova O.E., Shenderova O.A., Dolenko T.A. The energy of hydrogen bonds in aqueous suspensions of nanodiamonds with different surface functionalization // *Journal of Raman Spectroscopy*. – 2019. - V. 50, №3. - P. 387-395. DOI: 10.1002/jrs.5524.
4. Bokarev A.N., Plastun I.L. Possibility of drug delivery due to hydrogen bonds formation in nanodiamonds and doxorubicin: Molecular modeling // *Nanosystems: physics, chemistry, mathematics*. – 2018. - V. 9, №3. - P. 370–377. DOI: 10.17586/2220-8054-2018-9-3-370-377.
5. Laptinskiy K.A., Vervald E.N., Bokarev A.N., Burikov S.A., Torelli M.D., Shenderova O.A., Plastun I.L., Dolenko T.A. Adsorption of DNA Nitrogenous Bases on Nanodiamond Particles: Theory and Experiment // *Journal of Physical Chemistry C*. – 2018. - V. 122, №20. - P. 11066–11075. DOI: 10.1021/acs.jpcc.7b12618.
6. Бокарев А.Н., Пластун И.Л. Межмолекулярное взаимодействие в двухкомпонентных смесях наноалмазов и доксорубина // *Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия: Физика*. - 2018. - Т. 18, №. 3. - С. 177-188.
7. Бокарев А.Н., Пластун И.Л., Агандеева К.Е. Влияние водородной связи на ИК-спектры и структуру молекулярного комплекса алмазоподобных наночастиц и азотистых оснований ДНК // *Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия: Физика*. - 2016. - Т. 16, №4. - С. 218–227.
8. Plastun I.L., Bokarev A.N. Biomedical application of modified nanodiamonds: targeted drug delivery and enhancement of therapeutic effect due to supramolecular mechanisms // *IEEE Xplore. Proceedings of the International Conference on Advanced Optoelectronics and Lasers, CAOL, 2019*. – 2019. - P. 93-98, 9019471. DOI: 10.1109/CAOL46282.2019.9019471.
9. Bokarev A.N., Plastun I.L. Extrapolation method to calculate the total polarizability of long-chain compounds on the example of single-wall carbon nanotubes // *Proceedings of SPIE*. - 2016. - V. 9917. - P. 991734. DOI: 10.1117/12.2229742.
10. Bokarev A.N., Plastun I.L. Numerical analysis of open-ended single-wall carbon nanotubes optical properties // *Proceedings of SPIE*. - 2015. - V. 9448. - P. 944823. DOI: 10.1117/12.2179620.
11. Plastun I.L., Bokarev A.N. Calculation of polarizability tensor for different types of single-wall carbon nanotubes // *IEEE Xplore. Actual Problems of Electron Devices Engineering (APEDE), 2014 International Conference*. – 2014. – P. 45-47. DOI: 10.1109 /APEDE.2014.6958711.
12. Plastun I.L., Zimnyakov D.A., Bokarev A.N., Yuvchenko S.A. Nonlinear optical properties of open-ended armchair single-wall carbon nanotubes (SW-CNT) // *IEEE Xplore. International Conference Laser Optics, St. Petersburg, 2014*. DOI:10.1109/LO.2014.6886381.

Публикации по теме диссертации в других изданиях

13. Бокарев А.Н., Пластун И.Л. Расчёт поляризуемости фуллеренов методами молекулярного моделирования // Вестник СГТУ. – 2020. - №4(87). - С. 5-15.
14. Пластун И.Л., Бокарев А.Н. Возможности повышения терапевтической активности лекарственных препаратов за счет супрамолекулярного взаимодействия с модифицированными наноалмазами // Квантово-химические расчёты: структура и реакционная способность органических и неорганических молекул. IX Всероссийская молодежная школа-конференция. Сборник научных статей. –Иваново: Иван. гос. ун-т. - 2018. - С.170-173.
15. Пластун И.Л., Бокарев А.Н. Повышение терапевтической активности лекарственных средств за счёт наноалмазов: молекулярное моделирование /Математика и математическое моделирование. Сборник материалов XII Всероссийской молодежной научно-инновационной школы. –Саров: Интерконтакт. - 2018. - С.241-243.
16. Бокарев А.Н., Пластун И.Л. Моделирование взаимодействия биомолекул и функционализированных наноалмазов с водными кластерами /Взаимодействие сверхвысокочастотного, терагерцового и оптического излучения с полупроводниковыми микро- и наноструктурами, метаматериалами и биообъектами. Сборник статей пятой Всероссийской научной школы-семинара – Саратов: Саратовский источник. - 2018. - С. 74-77.
17. Plastun I.L., Bokarev A.N., Agandeeva K.E., Sivozhelezov M.S. Molecular modeling of targeted drug delivery by diamond-like nanoparticles // Book of Abstracts 13th International conference Advanced Carbon Nanostructures (ACNS'2017). — St. Petersburg, Russia. - 2017. - P. 125.
18. Пластун И.Л., Бокарев А.Н., Агандеева К.Е., Сивожелезов М.С. Использование наноалмазов для адресной доставки высокотоксичных лекарственных средств: молекулярное моделирование // Взаимодействие сверхвысокочастотного, терагерцового и оптического излучения с полупроводниковыми микро- и наноструктурами, метаматериалами и биообъектами: Материалы четвертой Всероссийской научной школы-семинара – Саратов: Саратовский источник. - 2017. - С. 56-59.
19. Пластун И.Л., Бокарев А.Н., Агандеева К.Е., Сивожелезов М.С. Моделирование межмолекулярного взаимодействия алмазоподобных наночастиц, доксорубина и азотистых оснований ДНК // Математика и математическое моделирование. Сборник материалов XI Всероссийской молодежной научно-инновационной школы. -Саров: Интерконтакт. - 2017. - С. 199-201.
20. Пластун И.Л., Бокарев А.Н., Агандеева К.Е., Кошельков В.В. Образование водородных связей в молекулярном комплексе адамантантетракарбоновой кислоты и азотистых оснований ДНК // Проблемы оптической физики и биофотоники. Материалы

- Международного симпозиума и Международной молодежной научной школы Saratov Fall Meeting 2016 – Саратов : Новый ветер. - 2016. - С. 102-106.
21. Агандеева К.Е., Пластун И.Л., Бокарев А.Н., Зенкин Н.С. Исследование межмолекулярного взаимодействия адамантана с азотистыми основаниями ДНК // Тезисы докладов, представленных на XVIII Симпозиуме по межмолекулярному взаимодействию и конформациям молекул 20–24 июня 2016 года Ярославль. -Москва: Химический факультет МГУ им.М.В. Ломоносова. - 2016. - С. 10-12.
 22. Агандеева К.Е., Пластун И.Л., Бокарев А.Н. Образование водородной связи и её влияние на ИК-спектры и структуру молекулярного комплекса аденин-тимин-адамантан // XXV Съезд по спектроскопии: Сборник тезисов. Троицк, Москва. 3 – 7 октября 2016 г. –Москва: МПГУ. - 2016. – С. 165-166.
 23. Бокарев А.Н., Пластун И.Л., Зенкин Н.С. Взаимодействие наноалмазов с азотистыми основаниями ДНК: оптические свойства и структура соединений // Взаимодействие сверхвысокочастотного, терагерцового и оптического излучения с полупроводниковыми микро- и наноструктурами, метаматериалами и биообъектами: материалы Всерос. научной школы-семинара– Саратов: Изд-во «Саратовский источник». - 2016. – С. 89-92.
 24. Агандеева К.Е., Пластун И.Л., Бокарев А.Н., Зенкин Н.С. Математическое моделирование ИК-спектров молекулярных соединений наноалмазов и азотистых оснований ДНК // Математические методы в технике и технологиях – ММТТ-29: сб. трудов XXIX Междунар. науч. конф.: в 12 т. Т.8. – Саратов: Саратов. гос. техн. ун-т; Санкт-Петербург: СПбГТИ(ТУ), СПбПУ, СПИИРАН; Самара: Самарск. гос. техн. ун-т. - 2016. – С. 134-137.
 25. Бокарев А.Н., Пластун И.Л. Молекулярное моделирование и анализ оптических характеристик углеродных наночастиц и азотистых оснований ДНК // Математика и математическое моделирование. Сборник материалов X Всероссийской молодежной научно-инновационной школы. Саров: Интерконтакт. - 2016. – С. 139-140.
 26. Бокарев А.Н., Пластун И.Л. Поляризационные параметры наноструктур: новые подходы к вычислениям // Современные проблемы биофизики, генетики, электроники и приборостроения: материалы II Всероссийского семинара памяти профессора Ю.П. Волкова. – Саратов: Изд. СГТУ. - 2015. – С. 11-15.
 27. Бокарев А.Н., Пластун И.Л. Поляризационные параметры ансамблей одностенных углеродных нанотрубок: новые подходы к вычислениям // Проблемы оптической физики и биофотоники. SFM-2015: материалы Международного симпозиума и Международной молодежной научной школы Saratov Fall Meeting – Саратов : Новый ветер. - 2015. – С. 91-95.
 28. Бокарев А.Н., Пластун И.Л. Методика экстраполяции полной поляризуемости длинноцепочечных молекулярных структур на примере

- одностенных углеродных нанотрубок различной конфигурации // Проблемы оптической физики и биофотоники. SFM-2015: материалы Международного симпозиума и Международной молодежной научной школы Saratov Fall Meeting 2015– Саратов : Новый ветер. - 2015. – С. 96-100.
29. Бокарев А.Н., Пластун И.Л. Расчёт тензора поляризуемости одностенных углеродных нанотрубок различной длины и диаметра // Математические методы в технике и технологиях – ММТТ-28: сб. трудов XXVIII Междунар. науч. конф.: в 12 т. Т.7.– Саратов: Саратов. гос. техн. ун-т, 2015; Ярославль: Ярослав. гос. техн. ун-т; Рязань: Рязанск. гос. радиотехн. ун-т. - 2015. – С. 62-64.
30. Бокарев А.Н., Пластун И.Л. Численный анализ оптических параметров открытых одностенных углеродных нанотрубок // Проблемы оптической физики и биофотоники. SFM-2014: материалы Международного симпозиума Saratov Fall Meeting 2014 «Оптика и биофотоника» – Саратов: Новый ветер. - 2014. – С. 118-123.
31. Бокарев А.Н., Пластун И.Л. Исследование оптических параметров одностенных углеродных нанотрубок // «Наноэлектроника, нанофотоника и нелинейная физика»: тез. докл. IX Всерос. конф. молодых ученых. – Саратов : Изд-во Сарат. ун-та, 2014. – С. 23-24.
32. Бокарев А.Н., Пластун И.Л. Численное исследование параметров одностенных углеродных нанотрубок // Математические методы в технике и технологиях – ММТТ-27: сб. трудов XXVII Междунар. науч. конф.: в 12 т. Т.8. Секция 3 – Тамбов: Тамбовск. гос. техн. ун-т. - 2014. – С. 110-113.

Свидетельства на программные продукты

33. Бокарев А.Н., Пластун И.Л. Программа графической визуализации результатов численного моделирования на основе методов квантовой механики // Свидетельство Роспатента о государственной регистрации программы для ЭВМ №2015616290 от 5.06.2015.
34. Бокарев А.Н., Пластун И.Л. Программа экстраполяции элементов тензора поляризуемости углеродных нанотрубок // Свидетельство Роспатента о государственной регистрации программы для ЭВМ №2015616102 от 29.05.2015.

Диссертация выполнена на высоком научном уровне с применением современных методов исследований. Основные положения и результаты диссертации опубликованы в научных статьях и материалах конференций.

Диссертация Бокарева Андрея Николаевича «Межмолекулярное взаимодействие алмазоподобных наночастиц с лекарственными препаратами и биомолекулами» рекомендуется к защите на соискание учёной степени кандидата физико-математических наук по специальности 1.3.6. – Оптика, как удовлетворяющая критериям, установленным пп. 9-11, 13, 14

действующего «Положения о присуждении ученых степеней», для кандидатских диссертаций.

Заключение принято на расширенном заседании кафедры оптики и биофотоники ФГБОУ ВО «СГУ имени Н.Г. Чернышевского» с приглашением специалистов по профилю диссертации. На заседании присутствовало 12 человек, из них 7 докторов наук и 4 кандидата наук по профилю диссертации. Результаты голосования: «за» – 12 человек, «против» – нет, «воздержались» – нет (протокол №4/23 от «28» апреля 2023 г.).

Председатель заседания,
доктор физико-математических наук, доцент,
профессор кафедры оптики и биофотоники
ФГБОУ ВО «СГУ имени Н.Г. Чернышевского»

Э.А. Генина

