

Министерство науки и высшего образования
Российской Федерации

Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение
высшего образования

**«ИВАНОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
ХИМИКО-ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ»
(«ИГХТУ»)**

пр. Шереметевский, д. 7, Иваново, 153000
тел. (4932) 32-92-41, факс (4932) 41-79-95
E-mail: rector@isuct.ru, http://www.isuct.ru

ИНН/КПП 3728012818 / 370201001

№ _____
на № _____ от _____

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по науке и инновациям
Федерального государственного
бюджетного образовательного
учреждения высшего образования

«Ивановский государственный химико-
технологический университет», доктор
химических наук, доцент

Гуцин Андрей Андреевич



» сентября 2023 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации на диссертационную работу Бокарева Андрея Николаевича «Межмолекулярное взаимодействие алмазоподобных наночастиц с лекарственными препаратами и биомолекулами», представленную на соискание учёной степени кандидата физико-математических наук по специальности 1.3.6. – Оптика

Диссертационная работа Бокарева Андрея Николаевича посвящена решению актуальной задачи оптики и спектроскопии модифицированных наноалмазов, включающей в себя исследование спектральных проявлений межмолекулярного взаимодействия алмазоподобных наночастиц с противоопухолевыми препаратами на примере антибиотиков доксорубина и митоксантрона и с азотистыми основаниями ДНК на основе моделирования ИК спектров методами теории функционала плотности с последующим определением некоторых параметров образующихся водородных связей для оценки степени устойчивости молекулярных комплексов, используемых для адресной доставки лекарственных средств с целью улучшения их терапевтического действия.

Содержание работы. Диссертационная работа Бокарева А.Н. состоит из введения, четырех глав, заключения, списка литературы.

Во **введении** сформулированы цели и задачи диссертационной работы, проведено обоснование актуальности темы, аргументирована научная новизна, представлены выносимые на защиту научные положения и выводы.

В **главе 1** проведен анализ отечественной и зарубежной литературы, посвященный описанию различных видов углеродных наночастиц, их структурам, свойствам и сферам применения. Рассмотрены экспериментальные и теоретические методы исследования углеродных наноструктур и их комплексов.

В **главе 2** описан использованный автором подход для определения равновесных геометрических конфигураций и расчёта ИК спектров карбоксилированных наноалмазов и их комплексов с противоопухолевыми лекарственными препаратами и биомолекулами, основанный на использовании в качестве модели карбоксилированного наноалмаза молекулы 1,3,5,7-адамтантетракарбоновой кислоты (АТКК). Автором проведена верификация предложенного подхода путём сравнения рассчитанных ИК спектров алмазоподобных соединений различного размера с экспериментальным ИК спектром порошка карбоксилированных наноалмазов. С использованием предложенного подхода методами теории функционала плотности были определены равновесные геометрические конфигурации и рассчитаны ИК спектры молекулярных комплексов карбоксилированных наноалмазов с азотистыми основаниями ДНК. На основе анализа спектральных проявлений межмолекулярного взаимодействия были определены некоторые параметры образующихся межмолекулярных водородных связей в рассмотренных комплексах. Установлена последовательность по степени убывания силы межмолекулярного взаимодействия между карбоксилированными наноалмазами и азотистыми основаниями ДНК: цитозин -> аденин -> тимин -> гуанин, которая хорошо согласуется с экспериментальными результатами

по адсорбции азотистых оснований на поверхность карбоксилированных наноалмазов.

Глава 3 посвящена исследованию межмолекулярного взаимодействия карбоксилированных наноалмазов с противоопухолевыми лекарственными препаратами доксорубицином и митоксантроном, осуществляемого за счёт водородных связей. Для этого методами теории функционала плотности были рассчитаны равновесные геометрические конфигурации и ИК спектры молекулярных комплексов карбоксилированных наноалмазов с доксорубицином и митоксантроном. На основании сравнительного анализа спектров сделан вывод, что в данных комплексах происходит достаточно сильное межмолекулярное взаимодействие, проявляющееся в возникновении большого количества водородных связей средней силы, обеспечивающих высокую устойчивость соединений, что важно для возможности реализации адресной доставки лекарств.

Глава 4 посвящена изучению водных кластеров с наноалмазами, имеющими различную модификацию поверхности, а также комплексов карбоксилированных наноалмазов с биомолекулами и противоопухолевыми препаратами в водном окружении. Методами теории функционала плотности были рассчитаны равновесные геометрические конфигурации и ИК спектры наноалмазов с различными поверхностными функциональными группами в водном окружении. На основе сравнительного анализа спектров сделан вывод, что все карбоксильные (-COOH) и гидроксильные (-OH) группы образуют по две водородные связи с молекулами воды, а аминогруппы (-NH₂) по одной. При этом наиболее сильные водородные связи образуются с участием карбоксильных (-COOH) и амино- (-NH₂) групп. Кроме того, методами теории функционала плотности были рассчитаны равновесные геометрические конфигурации и ИК спектры молекулярных комплексов карбоксилированных наноалмазов с азотистыми основаниями ДНК и противоопухолевыми лекарственными препаратами доксорубицином и митоксантроном в водном окружении. Сделан вывод, что в водном

окружении происходит ослабление всех межмолекулярных водородных связей в рассмотренных комплексах по сравнению с кристаллической фазой, но при этом ни одна водородная связь не разрывается, а классификация по силе остаётся неизменной.

В заключении перечислены основные результаты диссертационной работы.

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 Gaussian09. Полученные автором результаты согласуются с экспериментальными данными, они докладывались на семинарах и конференциях различного уровня, а также были опубликованы в ведущих научных изданиях.

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

Научные результаты и положения, выносимые на защиту, в достаточной степени обоснованы.

Теоретическая и практическая значимость диссертационной работы определяется тем, что апробированные в диссертации подходы к построению начальных молекулярных моделей комплексов функционализированных наноалмазов с различными веществами могут быть успешно применены при моделировании геометрических конфигураций и ИК спектров других алмазоподобных соединений. В рамках диссертационного исследования автором были разработаны и официально зарегистрированы в качестве результата интеллектуальной деятельности программные продукты для визуализации и анализа результатов численного моделирования.

В работе отмечается **личный вклад автора**, который заключается в том, что им создавались все начальные молекулярные модели рассматриваемых в работе комплексов, проводились все процедуры численного молекулярного моделирования, предварительная обработка и визуализация результатов расчётов, разработаны вспомогательные программы для визуализации и анализа результатов численного моделирования.

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

Автореферат диссертации Бокарева А.Н. полностью соответствует содержанию диссертационной работы и оформлен в соответствии с предъявляемыми требованиями. Выводы, представленные в автореферате, полностью соответствуют выводам, приведённым в диссертации.

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. Содержание опубликованных работ полностью отражает содержание диссертации. Материалы диссертационной работы были представлены на 28 международных и всероссийских конференциях, школах и семинарах.

Результаты, полученные в диссертационной работе, могут быть использованы для научных и практических целей в ряде университетов: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет им. М.В.Ломоносова», Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет», Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение

высшего образования «Ивановский государственный химико-технологический университет», Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ивановский государственный университет», и академических институтах: Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Новосибирский институт органической химии им. Н. Н. Ворожцова» Сибирского отделения Российской академии наук, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт органической и физической химии им. А. Е. Арбузова» Казанского научного центра Российской академии наук, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт химии растворов им. Г. А. Крестова» Российской академии наук.

Замечания и вопросы по диссертационной работе:

1. В качестве одной из основных целей работы автором заявлена «выработка нового подхода к построению начальных молекулярных моделей комплексов наноалмазов с различными веществами» (стр.7). Судя по тексту работы, суть подхода заключается в использовании небольших по размеру алмазоподобных структур на основе адамантана в качестве модельных объектов для расчетов. В чем, по мнению автора, заключается новизна такого подхода?

2. Автором утверждается, что «выполненные в работе методами DFT квантово-химические расчеты позволили определить равновесные конфигурации и ИК-спектры молекулярных комплексов карбоксилированных наноалмазов с азотистыми основаниями ДНК и противоопухолевыми лекарственными препаратами доксорубицином и митоксантроном в кристаллической фазе и водном окружении» (стр.7, 141 и др.). Отметим, что выполненные автором расчеты относятся к свободным молекулам. Даже в случаях, когда расчеты проводились для комплексов, построенных из большого числа молекул, это, все-таки, кластер в свободном состоянии, а не кристалл.

3. Следует отметить, что выбранный автором теоретический уровень для квантово-химического изучения межмолекулярных, в основном, водородных, связей, не совсем удачен. Описание подобных эффектов требует учета дальнедействующих (нековалентных) взаимодействий путем введения соответствующих поправок в функционал, а также использования базисов с диффузными функциями.

4. В диссертационной работе не описана процедура отнесения частот колебаний. Проводился ли анализ распределения потенциальной энергии нормальных колебаний по естественным координатам?

5. Остается непонятной процедура масштабирования теоретически рассчитанных частот. На каком основании выбирались масштабирующие множители для различных диапазонов частот? Более того, как отмечено в работах P.Pulay (см., например, *Pulay P. et al. J.Am.Chem.Soc., 1983.-105, 7037*), более корректной является процедура масштабирования силовых постоянных, поскольку частоты в сложных молекулах в большинстве своем являются смешанными.

6. Автор делает вывод, что «широкие границы области валентных колебаний связей О-Н в экспериментальных ИК спектрах могут быть обусловлены наличием большого количества водородных связей в исследуемых образцах, содержащих различные комплексы НА с доксорубицином или митоксантроном» (стр. 120). Однако, широкая полоса в экспериментальном ИК спектре в диапазоне 3000 см^{-1} (как на рис. 2.10, 2.12, 3.9, 3.11) может свидетельствовать о наличии следов воды в исследуемом образце.

7. В качестве характеристик водородных связей в комплексах автором используются величины сдвигов частот в спектрах $\Delta\nu$, значения межъядерных расстояний, а также рассчитанные по эмпирической формуле на основе этих данных величины энергий водородной связи. Более корректным доказательством существования водородных связей в

исследованных комплексах являлось бы изучение распределения электронной плотности в молекулах в рамках топологической теории Бейдера «Атомы в молекулах» или анализа натуральных орбиталей (NBO-анализа). Анализ распределения электронной плотности позволяет также охарактеризовать свойства связей.

8. При анализе наличия реакционных центров в молекулах было бы полезно проанализировать величины эффективных зарядов на атомах, полученных в рамках топологической теории Бейдера или по схеме Вейнхольда.

9. Следует отметить, что, в целом, диссертация хорошо структурирована, должным образом оформлена и проиллюстрирована, и написана грамотным языком. Однако, в тексте работы, все-таки, присутствуют неудачные выражения. Например, на стр.142 в основных выводах по работе есть фраза: «Установлено, что *H-группы* на поверхности наноалмаза не образуют водородных связей с молекулами воды...» О каких группах в данном случае идет речь?

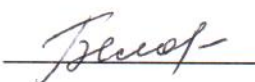
Высказанные замечания не умаляют значимости полученных результатов, представленных в диссертационной работе Бокарева А.Н.

Заключение.

Актуальность темы исследования, новизна полученных результатов, большой объем и уровень работы, её теоретическая и практическая значимость позволяют сделать заключение о том, что диссертация Бокарева Андрея Николаевича «Межмолекулярное взаимодействие алмазоподобных наночастиц с лекарственными препаратами и биомолекулами» отвечает всем требованиям «Положения о присуждении ученых степеней», утверждённого постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 года, а её автор заслуживает присуждения учёной степени кандидата физико-математических наук по специальности 1.3.6. – Оптика.

Отзыв заслушан, обсуждён и утверждён на расширенном заседании кафедры физики федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ивановский государственный химико-технологический университет» (протокол № 2 от 8 сентября 2023 г.).

Отзыв составила:
профессор кафедры физики,
декан факультета неорганической химии и технологии
ФГБОУ ВО «Ивановский государственный
химико-технологический университет»,
д.х.н., доцент

 Белова Наталья Витальевна

Подпись Беловой Н.В. заверяю

Ученый секретарь ученого совета
ФГБОУ ВО «Ивановский
государственный химико-
технологический университет»
к.э.н., доцент



Хомякова Анна Александровна

Сведения о ведущей организации:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ивановский государственный химико-технологический университет»

Адрес: 153000, г. Иваново, пр. Шереметевский, д. 7

Официальный сайт: www.isuct.ru

Электронная почта: rector@isuct.ru

Телефон: +7 (4932) 32-92-41

« 25 » сентября 2023 г.