

Отзыв официального оппонента Горина Д.А.
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

Актуальность работы. На данный момент одним из наиболее активно развивающихся медицинских направлений применения наноалмазов является использование их для адресной доставки лекарственных препаратов с целью улучшения терапевтического действия. В основе данной методики лежит использование лекарственных препаратов в комплексе с наноалмазами путём иммобилизации на их поверхность. Наиболее часто используемым механизмом иммобилизации веществ на поверхность наноалмазов является адсорбционный метод. В результате использования данного метода образуются супрамолекулярные комплексы, в которых активное вещество удерживается на поверхности наноалмаза за счет различных нековалентных взаимодействий, включая образование межмолекулярных водородных связей. Определение параметров образующихся межмолекулярных водородных связей на основе анализа спектральных проявлений могло бы более подробно прояснить процесс образования комплекса и его устойчивость. При этом подробных теоретических исследований спектральных проявлений межмолекулярного взаимодействия наноалмазов с лекарственными препаратами с последующим определением параметров образующихся водородных связей ранее не проводилось. Диссертация Бокарева Андрея Николаевича посвящена исследованию спектральных проявлений межмолекулярного взаимодействия алмазоподобных наночастиц с противоопухолевыми препаратами доксорубицином и митоксантроном и с азотистыми основаниями ДНК на основе моделирования ИК спектров методами теории функционала плотности. Для оценки степени устойчивости молекулярных комплексов, используемых для адресной доставки лекарственных средств, автором определяются параметры образующихся межмолекулярных водородных связей на основе анализа спектральных проявлений межмолекулярного взаимодействия.

Научная новизна. В диссертационной работе Бокарева А.Н. 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. 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. Автором проведена сравнительная оценка силы межмолекулярного взаимодействия

карбоксилированных наноалмазов с различными азотистыми основаниями ДНК. Методами теории функционала плотности были 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 было установлено, что между рассмотренными препаратами и карбоксилированными наноалмазами происходит достаточно сильное супрамолекулярное взаимодействие. На основе сравнительного анализа спектральных проявлений межмолекулярного взаимодействия в кристаллической фазе и водном окружении было установлено влияние водного окружения на параметры водородных связей в молекулярных комплексах карбоксилированных наноалмазов с азотистыми основаниями ДНК и противоопухолевыми лекарственными препаратами доксорубицином и митоксантроном. С использованием методов теории функционала плотности были 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 были установлены параметры образующихся в водном растворе водородных связей в зависимости от типа функционализации поверхности.

Теоретическая и практическая значимость. По результатам диссертационного исследования Бокаревым А.Н. было установлено влияние водородного связывания на ИК спектры двухкомпонентных смесей функционализированных наноалмазов с биомолекулами и лекарственными препаратами в кристаллической фазе и водном окружении, что позволит более точно интерпретировать экспериментальные ИК спектры данных молекулярных комплексов. 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. Механизмы супрамолекулярного взаимодействия между азотистыми основаниями ДНК и углеродными наноструктурами, обнаруженные в ходе диссертационного исследования, могут служить основой для численного моделирования процессов секвенирования ДНК. 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.

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.

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

Во введении автором формулируются цели и задачи диссертационной работы, обосновывается актуальность темы, аргументируется научная новизна, а также приводятся выносимые на защиту научные положения и выводы.

В первой главе автором проводится анализ отечественной и зарубежной литературы по теме диссертации, описываются различные виды углеродных наночастиц, их свойства и сферы применения. Рассматриваются экспериментальные и теоретические методы исследования углеродных наноструктур и их комплексов.

Во второй главе автором предлагается новый подход для определения равновесных геометрических конфигураций и расчёта ИК спектров карбоксилированных наноалмазов и их комплексов, основанный на использовании в качестве модели карбоксилированного наноалмаза молекулы 1,3,5,7-адамтантетракарбоновой кислоты с целью уменьшения времени вычислений. Верификация предложенного подхода производится путём сравнения рассчитанных ИК спектров алмазоподобных наночастиц различного размера с экспериментальным ИК спектром порошка карбоксилированных наноалмазов. С использованием предложенного подхода методами теории функционала плотности автором были определены равновесные геометрические конфигурации и рассчитаны ИК спектры молекулярных комплексов карбоксилированных наноалмазов с азотистыми основаниями ДНК в кристаллической фазе. На основе анализа спектральных проявлений межмолекулярного взаимодействия были определены 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.

В третьей главе автором исследуется супрамолекулярное взаимодействие карбоксилированных наноалмазов с противоопухолевыми лекарственными препаратами доксорубицином и митоксантроном на основе образования водородных связей. Для этого методами теории функционала плотности автором были построены равновесные геометрические конфигурации и рассчитаны ИК спектры молекулярных комплексов карбоксилированных наноалмазов с доксорубицином и митоксантроном в кристаллической фазе. Проанализированы спектральные проявления межмолекулярного взаимодействия и определены параметры образующихся межмолекулярных водородных связей в рассмотренных комплексах. Было установлено, что в данных комплексах происходит достаточно сильное супрамолекулярное взаимодействие, проявляющееся в возникновении большого количества

водородных связей средней силы, обеспечивающих высокую устойчивость соединений, что важно для возможности реализации адресной доставки лекарств.

В четвёртой главе автором изучаются параметры межмолекулярных водородных связей, которые образуются в водных кластерах с нанодиамазами, имеющими различную модификацию поверхности, а также в комплексах карбоксилированных нанодиамазов с биомолекулами и противоопухолевыми препаратами в водном окружении. Методами теории функционала плотности были рассчитаны равновесные геометрические конфигурации и ИК спектры нанодиамазов с различными поверхностными функциональными группами в водном окружении. На основе анализа спектральных проявлений межмолекулярного взаимодействия было установлено, что Н-группы на поверхности нанодиамаза не образуют водородных связей с молекулами воды, все карбоксильные (-COOH) и гидроксильные (-OH) группы образуют по две водородные связи с молекулами воды, а аминогруппы (-NH₂) по одной. Наиболее сильные водородные связи образуются с участием карбоксильных (-COOH) и амино- (-NH₂) групп. Методами теории функционала плотности были построены равновесные геометрические конфигурации и рассчитаны ИК спектры молекулярных комплексов карбоксилированных нанодиамазов с азотистыми основаниями ДНК и противоопухолевыми лекарственными препаратами доксорубицином и митоксантроном в водном окружении. Установлено, 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 автором сформулированы основные результаты диссертационной работы.

Диссертационная работа представляет собой полное и законченное исследование. Автором проделан большой объём работы, и его квалификация в выбранной области исследований не вызывает сомнений.

По диссертационной работе имеются замечания и вопросы:

1. Во второй главе автором исследуется средняя поляризуемость углеродных нанотрубок различной длины и фуллеренов разного размера. В чём заключается практический смысл проведения таких масштабных расчётов, результаты которых напрямую не относятся к теме диссертации, т.е. к изучению взаимодействия нанодиамазов с лекарственными препаратами и биомолекулами?
2. В диссертации автором осуществляется расчёт ИК спектров одиночных молекул и различных молекулярных комплексов, при этом не описана процедура отнесения рассчитанных частот колебаний. Как осуществлялась интерпретация рассчитанных ИК спектров?
3. Для учёта ангармонизма и снижения степени расхождения между экспериментальными и вычисленными данными автор использует масштабирующие множители для рассчитанных частот, однако в

диссертации не описана процедура определения конкретных значений данных множителей.

4. Во второй главе диссертации автор сравнивает рассчитанные ИК спектры алмазоподобных наночастиц различного размера с экспериментальным ИК спектром порошка карбоксилированных наноалмазов, при этом подробно не описаны условия эксперимента по получению данного ИК спектра.
5. На стр. 98 в диссертационной работе указано, что энергия образующихся водородных связей вычислялась по эмпирической формуле Иогансена. Для лучшего понимания оценки энергии связей необходимо указать область применимости данной формулы, вычисляемую величину, а также привести другие возможности вычисления энергии водородной связи как основного параметра, на основе которого делается вывод о степени комплексообразования.
6. В главе 3 подробно описывается межмолекулярное взаимодействие наноалмазов с лекарственными препаратами и делается вывод о супрамолекулярном характере этого взаимодействия на основе сопоставления экспериментального и рассчитанного ИК спектров. Однако наличие широкой полосы в экспериментальном ИК спектре в области $3200\text{--}3600\text{см}^{-1}$ может говорить также и о наличии единичных молекул воды в исследуемых образцах. К сожалению, в диссертации не проводится сравнительный анализ экспериментальных ИК спектров молекулярных комплексов лекарственных препаратов с карбоксилированными наноалмазами с рассчитанными ИК спектрами этих комплексов в присутствии единичных молекул воды.

Вышеуказанные замечания не влияют на общую положительную оценку диссертации. Диссертационная работа выполнена на высоком научно-методическом уровне. Результаты работы апробированы на международных и всероссийских конференциях, а их достоверность обусловлена применением известных верифицированных методов и подходов, а также хорошей согласованностью с результатами, полученными другими научными группами. По теме 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. Автореферат диссертации Бокарева А.Н. полностью соответствует содержанию диссертационной работы.

С учётом всего вышеизложенного считаю, что диссертация Бокарева А.Н. является законченной научно-квалификационной работой, выполненной на высоком уровне, и полностью соответствует требованиям новизны, научно-практической значимости и достоверности, предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата физико-математических наук в соответствии с пунктами 9-11, 13, 14 действующего «Положения о

присуждении ученых степеней», утверждённого постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 года.

Содержание диссертации соответствует паспорту специальности 1.3.6. – Оптика. Её автор, Бокарев Андрей Николаевич, заслуживает присуждения учёной степени кандидата физико-математических наук по специальности 1.3.6. – Оптика.

Официальный оппонент: Горин Дмитрий Александрович.

Место работы: Автономная некоммерческая образовательная организация высшего образования «Сколковский институт науки и технологий».

Должность: профессор центра фотоники и фотонных технологий.

Степень и шифр специальности, по которой была защищена диссертация: доктор химических наук по специальности 02.00.04 – Физическая химия.

Звание: профессор.

Почтовый адрес: 121205, г. Москва, территория инновационного центра «Сколково», Большой бульвар, д. 30 стр.1.

Контактный телефон: +79172077630

Электронная почта: d.gorin@skoltech.ru

Доктор химических наук
по специальности 02.00.04 – Физическая химия,
профессор, профессор Центра фотоники и фотонных
технологий Автономной некоммерческой
образовательной организации высшего
образования «Сколковский институт науки
и технологий»

Горин Дмитрий
Александрович

Дата: «06» октября 2023 г.

Я даю согласие на обработку моих персональных данных (приказ Минобрнауки России от 01.07.2015 №662).

Подпись Горина Д.А. заверяю:

РУКОВОДИТЕЛЬ ОТДЕЛА
КАДРОВ ОТ ОБЩЕГО АДМИНИСТРИРОВАНИЯ
ГУК О.С.

