

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

**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

В настоящее время nanoалмазы являются перспективным материалом с широким спектром возможного практического применения, что вызвано их особыми оптическими, химическими и механическими свойствами. Одним из наиболее активно развивающихся медицинских направлений применения nanoалмазов является использование их для адресной доставки лекарственных препаратов с целью улучшения терапевтического действия. В диссертационной работе Бокарева Андрея Николаевича исследуются спектральные проявления 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. На основе анализа спектральных проявлений взаимодействия определяются параметры образующихся межмолекулярных водородных связей для оценки степени устойчивости молекулярных комплексов, используемых для адресной доставки лекарственных средств.

Научная новизна

В представленной работе для определения равновесных геометрических конфигураций и расчёта ИК спектров nanoалмазов и их комплексов с противоопухолевыми лекарственными препаратами и биомолекулами предложен новый подход, основанный на использовании в качестве модели карбоксилированного nanoалмаза молекулы 1,3,5,7-адамантантетракарбоновой кислоты. Помимо этого, методами теории функционала плотности впервые определены равновесные геометрические конфигурации и рассчитаны ИК спектры молекулярных комплексов карбоксилированных nanoалмазов с биомолекулами на примере азотистых оснований ДНК в кристаллической фазе и водном окружении. На основе анализа ИК спектров были определены параметры образующихся водородных связей. Автором была проведена сравнительная оценка силы межмолекулярного взаимодействия карбоксилированных nanoалмазов с различными азотистыми основаниями ДНК. Методами теории функционала плотности впервые определены равновесные геометрические конфигурации и рассчитаны ИК спектры молекулярных комплексов карбоксилированных nanoалмазов 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

карбоксиллированными 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 карбоксиллированных наноалмазов с азотистыми основаниями ДНК и противоопухолевыми лекарственными препаратами доксорубицином и митоксантроном. 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

В ходе диссертационного исследования 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 карбоксиллированных 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 работы

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

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

Глава 1 посвящена анализу отечественной и зарубежной литературы по теме диссертации, описанию различных видов углеродных наночастиц, их свойств и сфер применения. Помимо этого, в главе рассмотрены экспериментальные и теоретические методы исследования углеродных наноструктур и их комплексов.

В главе 2 автором предлагается новый 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-адамантантетракарбоновой кислоты (АТКК) с целью уменьшения вычислительного времени. 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 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 главе 3 исследуется супрамолекулярное взаимодействие карбоксилированных наноалмазов с противоопухолевыми лекарственными препаратами доксорубицином и митоксантроном на основе образования водородных связей. Для этого методами теории функционала плотности 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 главе 4 изучаются параметры межмолекулярных водородных связей, которые образуются в водных кластерах с наноалмазами, имеющими различную модификацию поверхности, а также в комплексах 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 анализа спектральных проявлений межмолекулярного взаимодействия было установлено, что Н-группы на поверхности наноалмаза 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. При этом наиболее сильные водородные связи образуются с участием карбоксильных (-COOH) и амино- (-NH₂) групп. Помимо этого, методами теории функционала плотности были построены равновесные геометрические конфигурации и рассчитаны ИК спектры молекулярных комплексов карбоксилированных наноалмазов 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 перечислены 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.

К диссертационной работе имеется ряд замечаний:

1. Автор использует формулу Иогансена для определения энергии водородной связи. Эту формулу удобно применять, если проводятся экспериментальные измерения ИК спектров, с последующей быстрой оценкой без дополнительных исследований. Более того, экспериментальные частоты определяются с гораздо большей точностью, чем рассчитанные масштабированные значения гармонических частот, поэтому при проведении молекулярного моделирования было бы логичным использование прямых расчетов энергии водородной связи или, по крайней мере, использовать более надежные формулы, использующие информацию, например, о

топологии электронной плотности в критической точке связи для равновесной геометрической конфигурации молекулярного комплекса.

2. В главе 3 рассматриваются взаимодействия азотистых оснований и двух терапевтических средств с карбоксилированной алмазоподобной частицей. В работе предполагается, что взаимодействия происходят только за счет водородных связей. При этом, в эксперименте показано (работы из списка публикаций соискателя), что в растворе комплексы модифицированных наноалмазов с азотистыми основаниями также образуются. Такое вряд ли могло бы реализовываться за счет пары водородных связей, которые образуются в конкуренции с образованием водородных связей с молекулами воды. Вместе с тем, у этих молекул есть сопряженная π -система, которая вполне может взаимодействовать с углеродным остовом наночастицы. Такое взаимодействие должно сокращать площадь гидрофобной части поверхности частицы и приводить к стабилизации системы.

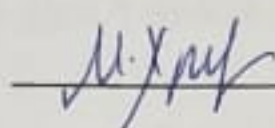
3. В 4 главе обсуждается влияние водного растворителя на взаимодействия в изучаемых системах. В публикациях автора в экспериментальной части работ приведены нейтральные и слабо-щелочные значения pH . Не понятно, почему автор при выборе модели использует нейтральную (протонированную) форму карбоксильных групп АТКК. Такое протонированное состояние относится к кислым растворам, поскольку pK_a карбоксильных групп, как правило, составляет около 4 единиц. То же самое касается и amino-производных наночастиц, в экспериментально изучаемом диапазоне pH аминогруппы должны быть в протонированной форме ($-NH_3^+$). Таким образом, получается, что из четырех модельных систем, представленных на рисунке 4.5, протонированные состояния в двух из них не соответствуют описываемому эксперименту. Также стоит обратить внимание, что водородные связи в таком случае будут образовываться другие, чем в изолированных системах. В частности, если нейтральная аминогруппа является донором двух водородных связей и акцептором одной, то протонированная аминогруппа является донором трех водородных связей.

Несмотря на серьезность сделанных замечаний, общая оценка диссертации положительная. Диссертационная работа выполнена на высоком научно-методическом уровне. Результаты работы апробированы на 28 международных и всероссийских конференциях, школах и семинарах, при этом достоверность результатов обусловлена применением известных верифицированных методов, а также хорошей согласованностью с результатами, полученными другими научными группами. 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. 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, а её автор, Бокарев Андрей Николаевич, заслуживает присуждения учёной степени кандидата физико-математических наук по специальности 1.3.6. – Оптика.

Официальный оппонент – Хренова Мария Григорьевна.

Доктор физико-математических наук
по специальности 02.00.17 – Математическая
и квантовая химия, профессор РАН, профессор
кафедры физической химии федерального
государственного бюджетного образовательного
учреждения высшего образования «Московский
государственный университет имени М.В.Ломоносова»



Хренова Мария Григорьевна

Дата: « 04 » октября 2023 г.

Я, Хренова Мария Григорьевна, даю согласие на обработку моих персональных данных (приказ Минобрнауки России от 01.07.2015 №662) и на включение моих персональных данных в аттестационные документы соискателя учёной степени кандидата физико-математических наук Бокарева Андрея Николаевича.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова».

Служебный адрес: 119991, г. Москва, ул. Ленинские горы, дом 1, строение 3, ГСП-1.

Электронная почта: khrenova.maria@gmail.com

Телефон: +74959394840

Подпись сотрудника химического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова Хреновой Марии Григорьевны заверяю:

и.о. декана химического факультета МГУ
профессор, д.х.н.



Карлов Сергей Сергеевич