

ОТЗЫВ

на диссертацию **Бокарева Андрея Николаевича**

«Межмолекулярное взаимодействие алмазоподобных наночастиц с лекарственными препаратами и биомолекулами», представленной на соискание ученой степени кандидата физико-математических наук по специальности 1.3.6. - Оптика

Представленная к защите на соискание ученой степени кандидата физико-математических наук работа Бокарева А.Н. посвящена моделированию межмолекулярных взаимодействий между функционально замещенными производными алмазоподобных структур (алмазоподобных) и биологически активными молекулами – азотистыми основаниями А, G, C, T нуклеиновых кислот и двумя лекарственными веществами – доксорубицином и митоксантроном, на основе моделирования ИК-спектров методами теории функционала плотности.

Актуальность данной тематики связана с широким исследованием наноалмазных частиц как носителей лекарственных веществ. Уже показано, что комплексы наноалмаз-лекарственное вещество могут обладать повышенным фармакологическим эффектом из-за локального накопления и замедленного высвобождения лекарственного вещества.

В связи с получением и описанием таких комплексов возникает задача качественной и количественной идентификации лекарственного вещества на поверхности наноалмазных частиц и устойчивости таких комплексов в водных и биологических средах. Далеко не всегда удается на первом этапе оценить величину хемосорбционной способности той или иной лекарственной молекулы на функционализированную поверхность наноалмаза. Расчетные методы были бы очень полезны на данном этапе исследований и смогли бы обосновать выбор лекарственных веществ через их химическую структуру и выбор функционализированной поверхности наноалмаза для повышения эффективности образования устойчивых супрамолекулярных комплексов, а в ряде случаев и отсеять «бесперспективных» кандидатов. Кроме того, по сдвигам характеристичных частот в ИК-спектрах можно делать вывод о силе межмолекулярного взаимодействия между функциональными группами поверхности наноалмаза и функциональными группами лекарственного вещества и, в итоге, стабильности таких комплексов.

Исследование силы межмолекулярного взаимодействия азотистых оснований создает предпосылки для разработки системы доставки генетических конструкций в цитозоль, поскольку наноалмазы легко проникают через эндоплазматическую мембрану клетки.

В работе были рассмотрены модели нескольких алмазоподобных структур, в том числе по-разному функционализированными, вплоть до гидрированного наноалмаза октаэдрической формы размером 1 нм - $C_{88}H_{64}O_8$, содержащего четыре карбоксильные группы. Для упрощения расчетов моделировалось взаимодействие с 1,3,5,7-адамантантетракарбоновой кислотой.

Были рассчитаны теоретические ИК-спектры шести молекул биологически активных веществ – азотистыми основаниями А, G, C, T нуклеиновых кислот и двумя лекарственными веществами – доксорубицином и митоксантроном, а также их супрамолекулярных комплексов с алмазоподобными структурами, выявлено убывание силы межмолекулярного взаимодействия в ряду последовательности азотистых оснований $C \rightarrow A \rightarrow T \rightarrow G$. Определены параметры межмолекулярных водородных связей комплексов алмазоподобных структур с доксорубицином или митоксантроном, что проявлялось проявляется в возникновении большого количества водородных связей средней силы.

Работа выполнена на хорошем уровне в классическом формате квантово-химических расчетов через модельные ИК-спектры и выводы могут быть применены к реальным системам доставки лекарственных веществ на основе наноалмазных частиц. Задачи исследования решены, сделанные выводы достаточно обоснованы, научная новизна не вызывает сомнений.

Количество научных публикаций достаточно для требований ВАК на соискание ученой степени кандидата физико-математических наук.

Тем не менее по работе есть ряд замечаний и вопросов:

1. Использование термина «лекарственный препарат» в названии и по тексту диссертации не совсем корректно, поскольку лекарственный препарат представляет собой активное вещество с набором вспомогательных веществ. Точнее использовать термин «лекарственное вещество».
2. В выводах указаны «наноалмазы», в работе использовались «алмазоподобные наночастицы». По количеству атомов в моделируемой алмазной решетке через молекулу адамантана такие объекты лучше называть «алмазоподобными структурами». Единственный объект, использованный в работе и подпадающий под термин «алмазоподобные наночастицы», является гидрированный наноалмаз октаэдрической формы размером 1 нм $C_{88}H_{64}O_8$.
3. Из таблицы 3.5 на стр. 117 диссертации делается вывод о существовании комплекса 1,3,5,7-адамантантетракарбоновая кислота-митоксантрон в наиболее выгодном энергетическом состоянии под номером 6. Насколько данные табличные значения релевантны (энергии комплекса более 1675 тыс. ккал/моль) и статистически значимы, чтобы можно было сделать такой вывод?
4. Является ли обоснованным выбор 1,3,5,7-адамантантетракарбоновой кислоты как модельного вещества в исследовании межмолекулярных взаимодействий, содержащего высокую плотность -COOH групп, тогда как карбоксилированный наноалмаз содержит всего около 0,001 моль карбоксильных групп на 1 грамм наноалмазного порошка или в пересчете (при площади поверхности наноалмаза 250 м²/г) наноалмаз содержит 2,4 карбоксильные группы/нм²?

Данные замечания не умаляют ценность, новизну, актуальность и практическую значимость работы Бокарева А.Н., которая по объему экспериментального материала и решённым задачам представляет собой законченное научное исследование и полностью удовлетворяет требованиям, предъявляемым к диссертационным работам 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 РФ от 24.09.2013 № 842 (с изменениями и дополнениями), и её автор, Бокарев Андрей Николаевич, заслуживает присуждения учёной степени кандидата физико-математических наук по специальности 1.3.6. – Оптика.

Заведующий лабораторий физико-химических
и аналитических исследований,
генеральный директор ООО «Научный центр РТА»
кандидат химических наук

Яковлев Руслан Юрьевич
Адрес: 117292, г. Москва, пр-т 60-летия Октября, д.27к2-40
Телефон: +79031844128
Email: rta@scrta.ru
Отзыв составлен «13 октября» 2023 года

