



**МОСКОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
УНИВЕРСИТЕТ
имени М.В.ЛОМОНОСОВА
(МГУ)**

Ленинские горы, Москва,
ГСП-1, 119991
Телефон: 939-10-00
Факс: 939-01-26

27.10.2023 № 884-28/015-03
На № _____

А. Федянин
УТВЕРЖДАЮ
Проректор
Московского государственного университета
имени М.В. Ломоносова,
доктор физико-математических наук,
профессор,



Федянин Андрей Анатольевич

« 25 » 10 2023 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации на диссертационную работу Захарова Александра Алексеевича «Спектральные проявления межмолекулярного взаимодействия лекарственных препаратов, биомолекул и наночастиц», представленную на соискание учёной степени кандидата физико-математических наук по специальности 1.3.6. – Оптика

Диссертационная работа Захарова Александра Алексеевича посвящена изучению спектральных проявлений особенностей межмолекулярного взаимодействия, основанного на водородном связывании, лекарственных препаратов, биомолекул, наночастиц и их комплексов методами спектроскопии ИК поглощения и молекулярного моделирования, а также определению степени устойчивости образующихся молекулярных комплексов с целью повышения эффективности терапии и диагностики.

Содержание работы. Диссертация Захарова А.А. состоит из Введения, пяти глав, Заключение, Списка литературы.

Во **Введении** определены цели и задачи диссертационной работы, приведено обоснование важности выбранной темы, изложена научная новизна и представлены основные научные положения и выводы, выносимые на защиту.

В **Главе 1** проведён анализ отечественной и зарубежной литературы, посвящённой исследованию параметров водородных связей и спектральных характеристик молекулярных комплексов, образующихся на основе водородного связывания. Рассмотрены основные характеристики водородных связей и методы расчета систем с водородной связью, в частности, метод теории функционала плотности.

Глава 2 посвящена исследованию межмолекулярного взаимодействия посредством водородного связывания между веществами, применяемыми при получении наночастиц сульфида серебра с использованием метода бактериального синтеза на основе бактерий *Bacillus subtilis 168*. Методами квантовохимического молекулярного моделирования на основе теории функционала плотности были рассчитаны молекулярные структуры и спектры ИК поглощения различных вариантов комплексообразования метиллизина с солями нитрата серебра и тиосульфата натрия, входящими в состав рабочего раствора биосинтеза наночастиц сульфида серебра с помощью грамположительных бактерий *Bacillus subtilis 168*. На основе анализа параметров образующихся водородных связей выявлена возможность образования достаточно сильного межмолекулярного взаимодействия между метиллизином и солями рабочего раствора. Это свидетельствует о том, что процесс метилизации лизина способствует образованию более прочной органической оболочки синтезируемых наночастиц и играет важную роль в процессе биосинтеза наночастиц сульфида серебра.

В **Главе 3** описаны результаты исследования взаимодействия лекарственного препарата митоксантрон со слоями полиэлектролитных капсул адресной доставки при помощи методов молекулярного моделирования на основе теории функционала плотности, включающими анализ рассчитанных ИК спектров и параметров водородных связей. С использованием методов теории функционала плотности были проведены расчеты и исследованы различные варианты формирования молекулярных комплексов противоопухолевого препарата митоксантрон с веществами полиэлектролитной капсулы-носителя, содержащей полиаргинин и декстран сульфат. После анализа рассчитанных структур и ИК спектров полученных молекулярных комплексов было обнаружено, что важную роль в доставке лекарства играет полиаргинин благодаря сильному уровню взаимодействия с митоксантроном, что позволяет удерживать его внутри капсулы. Это свойство проявляется в образовании множества водородных связей средней силы между аргинином и митоксантроном в молекулярном комплексе. В отличие от полиаргинина декстран сульфат, в основном, образует слабые водородные связи с митоксантроном и полиаргинином. Такая особенность говорит о том, что декстран сульфат является буферным веществом, которое обеспечивает равномерное высвобождение лекарства по мере распространения и постепенного растворения капсулы-носителя.

Глава 4 посвящена исследованию возможности малеимида как вещества, усиливающего межмолекулярное взаимодействие в белковых структурах, играть роль биоконъюгата на примере азотсодержащих аминокислот и полиэлектролитных капсул для адресной доставки. Методами молекулярного моделирования на основе теории

функционала плотности было выявлено, что малеимид усиливает водородное связывание между азотсодержащими аминокислотами. Обладая высокой способностью к комплексообразованию, малеимид может быть использован как эффективный биоконъюгат для повышения терапевтической активности нанокapsул и наногелей на основе белковых структур, используемых в таргетной терапии.

Глава 5 посвящена выявлению причины изменения физико-химических свойств янтарной кислоты в результате процедуры перекристаллизации. Методами спектроскопии ИК поглощения и квантово-химического молекулярного моделирования были обнаружены существенные изменения физико-химических свойств модифицированной янтарной кислоты, полученной путём перекристаллизации. Было выявлено, что после процедуры модификации в составе янтарной кислоты остаются единичные молекулы воды, способствующие более сильному водородному связыванию, что отражается в изменениях ИК спектра и приводит к значительному повышению растворимости и биодоступности янтарной кислоты.

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 Gaussian. Достоверность методов исследования подтверждается качественным совпадением расчетных и экспериментальных данных для рассматриваемых молекулярных комплексов.

Научная новизна результатов диссертации состоит в следующем:

1. Методами теории функционала плотности впервые рассчитаны равновесные геометрические конфигурации и ИК спектры молекулярных комплексов метиллизина с солями рабочего раствора – нитратом серебра AgNO_3 и тиосульфатом натрия $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, образующихся при бактериальном синтезе наночастиц сульфида серебра с помощью грамположительных бактерий *Bacillus subtilis* 168. На основе анализа спектров ИК поглощения и параметров образующихся водородных связей установлено, что между солями металлов и метиллизином происходит достаточно сильное межмолекулярное взаимодействие. Выявлено особое влияние процесса метилизации лизина при межмолекулярном взаимодействии в составе белка флагеллина.

2. Методами теории функционала плотности впервые рассчитаны равновесные геометрические конфигурации и спектры ИК поглощения молекулярных комплексов противоопухолевого лекарственного препарата митоксантрон с веществами, входящими в состав полиэлектролитной капсулы адресной доставки, – полиаргинином и декстран

сульфатом. На основе анализа спектров ИК поглощения и параметров образующихся водородных связей установлены молекулярные механизмы адресной доставки лекарственных препаратов полиэлектролитными капсулами. Выявлено, что ведущую роль в доставке лекарств играет полиаргинин, обладающий достаточно сильным уровнем взаимодействия, чтобы удерживать лекарство в капсуле. Декстран сульфат, обладающий слабым уровнем водородного связывания, выполняет роль буферного вещества, обеспечивающего равномерное высвобождение лекарства в ходе распространения.

3. Методами теории функционала плотности впервые рассчитаны равновесные геометрические конфигурации и спектры ИК поглощения молекулярных комплексов малеимида с азотсодержащими аминокислотами. На основе анализа спектров ИК поглощения и параметров образующихся водородных связей были установлены механизмы комплексообразования малеимида с азотсодержащими аминокислотами на основе водородного связывания. Выявлена роль малеимида как вещества, усиливающего межмолекулярное взаимодействие аминокислот.

4. Методами спектроскопии ИК поглощения и молекулярного моделирования на основе теории функционала плотности были выявлены квантово-химические механизмы изменения физико-химических свойств янтарной кислоты в результате процедуры перекристаллизации. Путём сравнения экспериментально измеренных и рассчитанных спектров ИК поглощения и анализа параметров образующихся водородных связей установлено влияние водного окружения на изменение физико-химических свойств янтарной кислоты в ходе её модификации.

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

Теоретическая и практическая значимость диссертационной работы:

Полученные в диссертации результаты дают теоретическое обоснование механизмов адресной доставки противоопухолевых лекарственных препаратов полиэлектролитными капсулами на основе полиаргинина и декстран сульфата, что приводит к возможности усовершенствования механизмов таргетной терапии. Рассмотренная в диссертации процедура модификации полиэлектролитной капсулы функциональной группой малеимида усиливает удержание капсулы в пораженной ткани до полного высвобождения лекарственного препарата и позволяет повысить эффективность лечения.

Полученные в диссертации результаты выявляют роль метилизации лизина при межмолекулярном взаимодействии в составе флагеллина в ходе бактериального синтеза наночастиц сульфида серебра с помощью грамположительных бактерий *Bacillus subtilis*

168, что даёт возможность совершенствования механизмов бактериального синтеза наночастиц.

В ходе диссертационного исследования установлено влияние водного окружения на изменение физико-химических свойств янтарной кислоты в ходе её модификации путём перекристаллизации. Это даёт более точное понимание механизмов повышения степени растворимости и биодоступности модифицированной янтарной кислоты.

Личный вклад автора. Все исходные модели рассматриваемых в работе молекулярных комплексов создавались с использованием программ Avogadro и GaussView лично автором. Все процедуры расчёта молекулярных комплексов и их колебательных спектров с использованием программного комплекса Gaussian, предварительная обработка и визуализация результатов расчётов проводились лично автором. Постановка задач, выбор программного обеспечения для молекулярного моделирования, обсуждение концепции исследования и анализ полученных результатов проводились совместно с научным руководителем.

Автореферат диссертации А.А. Захарова 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 27 печатных работ (из них 6 статей в изданиях из перечня ВАК РФ и изданиях, входящих в базу цитирования Scopus). Содержание опубликованных работ полностью отражает содержание диссертации. Материалы диссертационной работы были представлены на 23 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» 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 «Государственный научно-исследовательский институт генетики и селекции промышленных микроорганизмов «ГосНИИгенетика»», 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 по содержанию диссертации:

1. В диссертационной работе методами квантово-химического молекулярного моделирования рассчитываются межмолекулярные взаимодействия, основанные на водородном связывании, в комплексах, которые планируется использовать, в первую очередь, в биомедицине. Возникает вопрос: проводились ли оценки влияния окружающей среды (в основном, водного окружения) на устойчивость рассматриваемых комплексов?

2. В ходе диссертационного исследования осуществлялся расчёт спектров ИК поглощения как одиночных молекул, так и молекулярных комплексов, однако процедура отнесения рассчитанных частот колебаний в тексте диссертации не описана. Каким образом производилась интерпретация рассчитанных спектров ИК поглощения?

3. В полученных рассчитанных параметрах водородных связей – их длинах, энергиях, частотах, значениях интенсивности спектральных пиков – отсутствуют сведения о погрешности расчета. В связи с этим сложно проводить корректный сравнительный анализ энергии водородного связывания в образующихся молекулярных комплексах. Как известно, существуют дополнительные эмпирические методики оценки энергии водородного связывания, например, формула Иогансена, широко применяемая в оценках силы водородных связей по частотным сдвигам спектральных пиков. Использовались ли в ходе диссертационного исследования подобные эмпирические оценки, и если да, то об этом следовало бы упомянуть в тексте диссертации.

4. В Главе 1 текста диссертации на стр.20 сказано, что «Одним из методов учета ангармонизма при расчете спектров поглощения или комбинационного рассеяния является умножение вычисленных гармонических частот на множитель, который подбирается отдельно для различных базисов». Необходимо уточнить, что данное действие является не методом, а вынужденной попыткой выйти за рамки гармонической модели, приблизив рассчитанные частоты к измеренным с целью сделать удобным процесс интерпретации экспериментально измеренного спектра.

5. В Главе 3 диссертационной работы в разделе 3.2. на стр.50 упоминается о допустимости моделирования комплексообразования полиаргинина с лекарственным препаратом митоксантрон на основе рассмотрения взаимодействия единичной молекулы

аргинина, однако подробного обоснования такого допущения не приводится. На Рис.3.5 и в Таблице 3.1. раздела 3.3. диссертации приведены примеры комплексообразования только через карбоксильную группу, которое в полиаргinine, в отличие от аргинина, трудно реализуемо по причине участия этой группы в связях полиаргининной молекулярной цепочки. Чем объясняется подобный выбор и проводились ли оценки водородного связывания через аминогруппу?

6. В Главе 5 диссертации на стр.89 утверждается, что из проведенного анализа рассчитанных спектров ИК поглощения конформеров янтарной кислоты следует практическая неотличимость их друг от друга в спектральном отношении как для мономера, так и для фрагмента цепочечного ассоциата. Приведена ссылка на Таблицу 5.2, где приведены значения энергий и частот колебаний водородных связей для конформеров янтарной кислоты. Возможно, следовало бы дать более подробные пояснения причин такого совпадения и показать результаты расчётов значений энергий и частот не только для мономера, но и для конформеров цепочечного ассоциата.

Высказанные замечания не влияют на общую положительную оценку работы и не умаляют значимости полученных результатов, представленных в диссертационной работе А.А.Захарова.

Заключение

Актуальность темы исследования, новизна полученных результатов, высокий уровень работы, её теоретическая и практическая значимость позволяют сделать заключение о том, что диссертационная работа Захарова Александра Алексеевича «Спектральные проявления межмолекулярного взаимодействия лекарственных препаратов, биомолекул и наночастиц» 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 составила:

ведущий научный сотрудник
кафедры квантовой электроники
физического факультета

Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова,
к.ф.-м.н.

«25» 10 2023 г.

 Доленко Т.А.

Сведения о составителе отзыва:

Доленко Татьяна Альдефонсовна, кандидат физико-математических наук, ведущий научный сотрудник кафедры квантовой электроники физического факультета Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова.

Электронная почта: tdolenko@mail.ru

Телефон: +7 916 514 63 88

Отзыв обсуждён и единогласно утверждён на научном семинаре № 913 и на расширенном заседании (протокол № 4 от «9 октября» 2023 г.) кафедры квантовой электроники физического факультета Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова.

Зав. кафедрой квантовой электроники

Физического факультета

Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова

Профессор


В.И. Панов

Подпись профессора Панова Владимира Ивановича и ведущего научного сотрудника Доленко Татьяны Альдефонсовны удостоверяю:

Учёный секретарь Учёного совета физического факультета

МГУ имени М.В. Ломоносова,

профессор


В.А. Караваяев

Сведения о ведущей организации:

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

Адрес: 119991, г. Москва, Ленинские горы, МГУ, Главное здание, сектор А

Официальный сайт: www.msu.ru

Электронная почта: info@rector.msu.ru

Телефон: +7 (495) 939-41-06