

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 24.2.392.06, СОЗДАННОГО НА БАЗЕ
ФГБОУ ВО «САРАТОВСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н.Г. ЧЕРНЫШЕВСКОГО»,
ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА НАУК

Аттестационное дело _____

Решение диссертационного совета от 26.10.2023 № 87/23

О присуждении Бокареву Андрею Николаевичу, гражданину РФ, ученой степени кандидата физико-математических наук.

Диссертация «Межмолекулярное взаимодействие алмазоподобных наночастиц с лекарственными препаратами и биомолекулами» по специальности 1.3.6. – Оптика принята к защите 15 июня 2023 года (протокол заседания 80/23) диссертационным советом 24.2.392.06, созданным на базе ФГБОУ ВО «Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского» 410012, г. Саратов, ул. Астраханская, 83. Совет 24.2.392.06 создан приказом Минобрнауки России № 362/нк от 19.03.2020.

Соискатель Бокарев Андрей Николаевич, гражданин РФ, 24.12.1988 года рождения, в 2012 г. окончил СГТУ имени Гагарина Ю.А. и получил степень магистра техники и технологии по направлению «Информатика и вычислительная техника». С 2012 г. по 2016 г. являлся аспирантом кафедры «Физика» СГТУ имени Гагарина Ю.А. С 2016 г. по 2022 г., являясь ведущим инженером-программистом ООО «Компания «АЛСИТЕК», проводил совместные исследования с научными группами ФГБОУ ВО «СГТУ имени Гагарина Ю.А.» и ФГБОУ ВО «СГУ имени Н.Г. Чернышевского». С 1.04.2022 г. и по настоящее время Бокарев А.Н. является соискателем учёной степени кандидата физико-математических наук по специальности 1.3.6. - Оптика в ФГБОУ ВО «СГУ имени Н.Г. Чернышевского».

Диссертация выполнена на кафедре оптики и биофотоники ФГБОУ ВО «СГУ имени Н.Г. Чернышевского».

Научный руководитель: Пластун Инна Львовна, доктор физико-математических наук, доцент, профессор кафедры «Информационная безопасность автоматизированных систем» ФГБОУ ВО «Саратовский государственный технический университет имени Гагарина Ю.А.».

Официальные оппоненты,

Горин Дмитрий Александрович, доктор химических наук, профессор, профессор центра фотоники и квантовых материалов автономной некоммерческой образовательной организации высшего образования «Сколковский институт науки и технологий» (Сколковский институт науки и технологий, Сколтех), г. Москва, и

Хренова Мария Григорьевна, доктор физико-математических наук, профессор РАН, профессор кафедры физической химии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова» (ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова»), г. Москва,

дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация – федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ивановский государственный химико-технологический университет», г. Иваново, в своем положительном отзыве, подписанном Беловой Натальей Витальевной, доктором химических наук, доцентом, профессором кафедры физики, деканом факультета неорганической химии и технологии, и утверждённом Гушиным Андреем Андреевичем, доктором химических наук, доцентом, проректором по науке и инновациям, указала, 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.

Соискатель имеет 32 опубликованных печатных работы, включая 1 монографию и 11 статей в изданиях из перечня ВАК РФ и изданиях, входящих в базу цитирования SCOPUS. Помимо этого, соискателем получены 2 авторских свидетельства Роспатента о государственной регистрации программы для ЭВМ.

Наиболее значимые публикации автора по теме диссертации:

1. **Бокарев А.Н.** Межмолекулярное взаимодействие алмазоподобных наночастиц с лекарственными препаратами и биомолекулами: монография / А.Н. Бокарев, И.Л. Пластун. Саратов: Саратов. гос. техн. ун-т, 2020. - 151 с.

В указанной монографии приведены все основные результаты представленной диссертационной работы.

2. Plastun I.L., **Bokarev A.N.**, Zakharov A.A., Naumov A.A. Supramolecular interaction of modified nanodiamonds, biomolecules and drugs: molecular modeling // Fullerenes Nanotubes and Carbon Nanostructures. – 2020. - V. 28, №3. - P. 183-190. DOI: 10.1080/1536383X.2019.1686618.

3. **Bokarev A.N.**, Plastun I.L. Possibility of drug delivery due to hydrogen bonds formation in nanodiamonds and doxorubicin: Molecular modeling // Nanosystems: physics, chemistry, mathematics. – 2018. - V. 9, №3. - P. 370–377. DOI: 10.17586/2220-8054-2018-9-3-370-377.

4. **Бокарев А.Н.**, Пластун И.Л. Межмолекулярное взаимодействие в двухкомпонентных смесях наноалмазов и доксорубицина // Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия: Физика. - 2018. - Т. 18, №. 3. - С. 177-188.

5. Plastun I.L., **Bokarev A.N.** Biomedical application of modified nanodiamonds: targeted drug delivery and enhancement of therapeutic effect due to supramolecular mechanisms // IEEE Xplore. Proceedings of the International Conference on Advanced Optoelectronics and Lasers, CAOL, 2019. – 2019. - P. 93-98, 9019471. DOI: 10.1109/CAOL46282.2019.9019471.

Данные работы посвящены теоретическому исследованию спектральных проявлений межмолекулярного взаимодействия наноалмазов с лекарственными препаратами доксорубицином и митоксантроном на основе моделирования ИК спектров методами теории функционала плотности с последующим определением параметров образующихся водородных связей для возможности оценки степени устойчивости данных комплексов.

6. Laptinskiy K.A., Vervalde E.N., **Bokarev A.N.**, Burikov S.A., Torelli M.D., Shenderova O.A., Plastun I.L., Dolenko T.A. Adsorption of DNA Nitrogenous Bases on Nanodiamond Particles: Theory and Experiment // Journal of Physical Chemistry C. – 2018. - V. 122, №20. - P. 11066–11075. DOI: 10.1021/acs.jpcc.7b12618.

Работа посвящена исследованию эффективности адсорбции азотистых оснований ДНК на поверхность карбоксилированных детонационных наноалмазов в водных растворах. Обнаружена значительная разница в адсорбционной активности наноалмазов по отношению к четырём различным азотистым основаниям. На основе моделирования ИК спектров методами теории функционала плотности были определены параметры водородных связей, образующихся в комплексах карбоксилированных наноалмазов и азотистых оснований ДНК. Результаты теоретических расчётов согласуются с экспериментальными данными.

7. Laptinskiy K.A., **Bokarev A.N.**, Dolenko S.A., Plastun I.L., Sarmanova O.E., Shenderova O.A., Dolenko T.A. The energy of hydrogen bonds in aqueous suspensions of nanodiamonds with different surface functionalization // Journal of Raman Spectroscopy. – 2019. - V. 50, №3. - P. 387-395. DOI: 10.1002/jrs.5524.

В работе исследуются параметры водородных связей в суспензиях детонационных наноалмазов с различными функциональными поверхностными группами. Установлена степень влияния различных функциональных поверхностных групп наноалмазов на водо-

родные связи в водной суспензии. Полученные данные подтверждаются результатами моделирования оптимизированных структур наноалмазов в водных кластерах с определением параметров водородных связей в этих структурах с помощью методов теории функционала плотности.

Содержащиеся в диссертации сведения об опубликованных соискателем учёной степени работах достоверны.

На автореферат диссертации поступило **7 отзывов** от:

1. Горохова Александра Викторовича, доктора физико-математических наук, профессора кафедры общей и теоретической физики ФГБОУ ВО «Самарский национальный исследовательский университет имени академика С.П. Королева».

2. Штырлина Валерия Григорьевича, кандидата химических наук, доцента кафедры неорганической химии, заведующего научно-исследовательской лабораторией координационных соединений Химического института им. А.М. Бутлерова ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет».

3. Васильевой Ирины Александровны, доктора физико-математических наук, профессора кафедры общей и экспериментальной физики Института физики, технологии и информационных систем ФГБОУ ВО «Московский педагогический государственный университет».

4. Доукиной Ирины Владимировны, кандидата физико-математических наук, доцента кафедры высшей математики, зав. лабораторией «Математическое моделирование физики живых систем» СарФТИ НИЯУ МИФИ.

5. Яковлева Руслана Юрьевича, кандидата химических наук, заведующего лабораторией физико-химических и аналитических исследований, генерального директора ООО «Научный центр РГА».

6. Доленко Татьяны Альдефонсовны, кандидата физико-математических наук, ведущего научного сотрудника кафедры квантовой электроники физического факультета ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова».

7. Звягина Андрея Васильевича, доктора физико-математических наук, зам. директора Института молекулярной тераностики ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России».

Все отзывы положительные. В отзывах отмечается актуальность темы исследования, новизна полученных результатов и их значимость для науки и практики.

В отзывах на диссертацию и автореферат содержатся следующие замечания и вопросы:

Основные замечания и вопросы из отзыва ведущей организации:

1. 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.

2. Остается непонятной процедура масштабирования теоретически рассчитанных частот. На каком основании выбирались масштабированные 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.

3. 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.

4. 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 Вейнгольда.

5. 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 Н-группы на поверхности наноалмаза не образуют водородных связей с молекулами воды...» О каких группах в данном случае идет речь?

Основные замечания и вопросы из отзыва официального оппонента Горина Дмитрия Александровича:

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 наноалмазов с лекарственными препаратами и биомолекулами?

2. 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.

Замечания из отзыва официального оппонента Хреновой Марии Григорьевны:

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 аминок-

производных наночастиц, в экспериментально изучаемом диапазоне рН аминогруппы должны быть в протонированной форме ($-\text{NH}_3^+$). 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.

Вопросы и замечания из отзывов на автореферат.

Замечания из отзыва Горохова Александра Викторовича на автореферат:

1. В автореферате на рисунках 2, 3, 5 – 8 приведены экспериментальные и рассчитанные спектры исследуемых в кандидатской диссертации соединений, однако не указано каким образом и с какой точностью проведены компьютерные расчеты.

Замечания из отзыва Штырлина Валерия Григорьевича на автореферат:

1. Разумеется, полученные результаты моделирования межмолекулярных взаимодействий в столь сложных системах на данном уровне остаются ещё недостаточно полными в сравнении с реальностью. Возможно, следовало включить в расчёты ещё и модели поляризуемого континуума.

Основные замечания и вопросы из отзыва Яковлева Руслана Юрьевича на автореферат:

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 - $\text{C}_{88}\text{H}_{64}\text{O}_8$.

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. кДж/моль) и статистически значимы, чтобы можно было сделать такой вывод?

На замечания соискателем даны исчерпывающие ответы.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается значительным опытом выполнения ими научно-исследовательских работ по тематике диссертации.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

1. Предложен и верифицирован подход для определения равновесных геометрических конфигураций и расчёта ИК спектров 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.

2. Путём анализа спектральных проявлений межмолекулярного взаимодействия определены параметры образующихся межмолекулярных водородных связей в комплексах карбоксилированных наноалмазов с азотистыми основаниями ДНК, а также с лекарственными препаратами доксорубицином и митоксантроном.

3. Установлена последовательность по степени убывания силы межмолекулярного взаимодействия между карбоксилированными наноалмазами и азотистыми основаниями

ДНК: цитозин -> аденин -> тимин -> гуанин, которая хорошо согласуется с полученными экспериментальными результатами по адсорбции азотистых оснований на поверхность карбоксилированных наноалмазов.

4. Установлено, что в комплексах карбоксилированных наноалмазов с доксорубицином и митоксантроном происходит достаточно сильное супрамолекулярное взаимодействие, что проявляется в том числе в возникновении большого количества водородных связей средней силы, обеспечивающих высокую устойчивость соединений.

5. Путём сравнительного анализа спектральных проявлений межмолекулярного взаимодействия в кристаллической фазе и водном окружении установлено, что в водном окружении происходит ослабление всех 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.

6. Установлено, что при взаимодействии молекул воды и функционализированных наноалмазов наиболее сильные водородные связи могут образовываться с участием карбоксильных (-COOH) и амино- (-NH₂) групп, что подтверждается выявленными в результате анализа рассчитанных ИК спектров величинами частотных сдвигов. Таким образом, в водных растворах тип поверхностных функциональных групп детонационных наноалмазов влияет на количество и параметры образующихся водородных связей.

Теоретическая и практическая значимость работы определяется тем, что 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. Полученные научные результаты позволяют более точно интерпретировать экспериментальные ИК спектры молекулярных комплексов функционализированных наноалмазов с азотистыми основаниями ДНК и рассмотренными лекарственными препаратами. Кроме того, в рамках диссертационного исследования автором была разработана и официально зарегистрирована в качестве результата интеллектуальной деятельности программа для графической визуализации результатов численного моделирования.

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что достоверность представленных результатов обеспечена использованием ранее апробированных во множестве исследований методов молекулярного моделирования на основе теории функционала плотности, реализованных в широко применяемом программном комплексе Gaussian 09. Полученные соискателем результаты согласуются с экспериментальными данными, они докладывались на семинарах и конференциях различного уровня, а также были опубликованы в ведущих научных изданиях.

Личный вклад соискателя 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.

Основные вопросы соискателю, заданные в ходе защиты диссертации:

1. Чем объясняются такие значения масштабирующих множителей?
2. Вы рассматриваете наноалмазы размером от 5 до 40 нм, а также азотистые основания, которые также имеют большой размер. Сколько таких молекул может расположиться на поверхности одного наноалмаза?
3. Чем, как вы предполагаете, обусловлено проявление тенденции, что наиболее сильные водородные связи образуются с цитозином?
4. Что означает разделение водородных связей на два типа при изучении взаимодействия различных поверхностных функциональных групп с молекулами воды?

5. С какой целью во второй главе диссертации изучалась поляризуемость фуллеренов и нанотрубок?
6. Сказывается ли влияние температуры на ИК спектры?

Соискатель Бокарев А.Н. ответил на заданные вопросы и привел собственную аргументацию:

1. Множители были выведены на основе сопоставления рассчитанных нами спектров и интерпретированных экспериментальных спектров.
2. Это зависит от конкретного типа функционализации поверхности наноалмаза.
3. Это связано со структурными особенностями цитозина. Именно при таком расположении электроотрицательных атомов, которые участвуют в водородном связывании, образуются более сильные связи.
4. Данное разделение является условным. Водородные связи первого типа образуются с участием ковалентной химической связи функциональной группы, а водородные связи второго типа образуются с участием ковалентной О-Н связи молекулы воды.
5. Нанотрубки и фуллерены использовались для предварительного изучения возможности фрагментарного подхода для определения параметров больших наноструктур на основе данных для наноструктур меньшего размера.
6. Все расчёты проводились для температуры по умолчанию, в Gaussian она составляет 25 градусов Цельсия. При задании другой температуры возможны изменения в спектрах, но изучение данного вопроса не входило в задачи диссертационной работы.

В диссертации отсутствует заимствованный материал без ссылки на автора или источник заимствования, результаты научных работ, выполненные соискателем учёной степени в соавторстве, без ссылок на соавторов.

На заседании 26.10.2023 диссертационный совет принял решение: за решение актуальной задачи по исследованию спектральных проявлений 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 присудить Бокареву Андрею Николаевичу ученую степень кандидата физико-математических наук по специальности 1.3.6. - Оптика.

При проведении тайного электронного голосования диссертационный совет в количестве 14 человек, включая 3 дистанционных участников, из них 7 докторов наук по специальности 1.3.6. - Оптика, участвовавших в заседании, из 21 человека, входящих в состав совета, проголосовали:

За – 14, против - нет, воздержались – нет.

Заключение составила
д.ф.-м.н., проф.

Тен Галина Николаевна

Председатель диссертационного совета
д.ф.-м.н., проф., чл.-корр. РАН

Гучин Валерий Викторович

Учёный секретарь диссертационного совета
д.ф.-м.н., доцент



Генкина Елена Алексеевна

26.10.2023 г.