

ОТЗЫВ

председателя диссертационного совета на диссертацию Мещерякова Анатолия Анатольевича на тему: «Функционализация фуллерена C_{60} для получения материалов биомедицинского назначения», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.15. – Химия твердого тела.

Интерес к различным аспектам химии фуллерена и его производных обусловлен, кроме собственно фундаментальных задач, связанных с синтезом наноструктурированных твердых материалов с заданными свойствами, широкими возможностями их использования в качестве биологически активных объектов, на основе которых могут быть созданы новые высокотехнологичные медицинские материалы и лекарственные препараты. В этом отношении наибольший интерес вызывает разработка методов получения водорастворимых аддуктов фуллеренов, которые обладают противоопухолевой, антивирусной, антимикробной, активностью, могут быть использованы как мембранотропные материалы, антиоксиданты, нейро- и радиопротекторы, ингибиторы ферментов и апоптоза, и др. Поэтому тема диссертационного исследования А.А. Мещерякова, которое посвящено разработке методов синтеза перспективных для использования в нанобиомедицине водорастворимых аддуктов фуллерена C_{60} с L-7 аминокислотами (глицином, L-метионином L-гидроксипролином, L-цистеином), фуллеренола и карбоксилированного фуллерена, а также изучению их физико-химических свойств и биосовместимости, несомненно, является **актуальной**.

Проведенные А.А. Мещеряковым исследования позволили разработать одностадийные методики синтеза аддуктов фуллерена C_{60} с L-аминокислотами (глицином, L-метионином, L-гидроксипролином, L-цистеином) с очень высоким выходом (более 85%). Для более полной характеристики свойств водорастворимых производных фуллерена C_{60} автором впервые использован метод твердотельной ^{13}C ЯМР-спектроскопии, что позволило определить качественный состав полученных соединений и подтвердить ковалентную модификацию фуллерена.

Комплексные исследования химического состава производных фуллерена C_{60} (C_{60} -Gly) и физико-химических характеристик водных дисперсий аддукта фуллерена C_{60} -глицин с привлечением широкого круга современных методов (элементный анализ, ИК-спектроскопия, ЯМР-спектроскопия, термогравиметрический анализ, высокоэффективная жидкостная хроматография, микровискозиметрия, динамическое светорассеяние, дифференциальная сканирующая калориметрия, лазерный доплеровский электрофорез),

показали, что полученные соединения и их водные дисперсии обладают теми параметрами, которые необходимы при планировании использования полученных продуктов в качестве основы наноматериалов биомедицинского назначения. Предложенные автором методические подходы и полученные результаты являются **новыми**. Следует отметить, что результаты экспериментальных исследований дисперсий C₆₀-Gly были использованы для расчета средних молярных объемов и парциальных молярных объёмов компонентов, что позволило проанализировать характер изменений термодинамических характеристик дисперсий C₆₀-Gly. Измерения скорости распространения звука позволили рассчитать изобарическую сжимаемость исследуемых систем и кажущуюся удельную изобарическую сжимаемость. В работе также определены термодинамические характеристики вязкого течения дисперсий C₆₀-Gly и рассчитана энергия активации этого течения, проведены измерения изобарной теплоёмкости. Для дисперсий C₆₀-Gly определены размеры ассоциатов частиц в исследованном диапазоне составов и проведены измерения электрокинетических потенциалов.

Важная часть диссертационной работы А.А. Мещерякова, обладающая как **научной новизной**, так и **практической значимостью**, посвящена изучению биосовместимости производных фуллерена C₆₀. Выполнен большой объем исследований, в том числе определены гемолиз эритроцитов, агрегация тромбоцитов, проанализированы взаимодействие с ДНК, антирадикальная активность и цитотоксичность, исследованы генотоксичность, взаимодействие с сывороточным альбумином человека и коллагеном. Полученный комплекс данных позволил установить, что фуллеренол, карбоксилированный фуллерен, аддукты фуллерена C₆₀ с L-аминокислотами являются биосовместимыми, в том числе гемосовместимыми, поскольку они не обладают цито- и генотоксичностью. Показано, что полученные материалы проявляют антиоксидантную активность, сопоставимую с промышленным антиоксидантом ионолом. Для аддукта C₆₀ с L-метионином обнаружено УФ-фотопротекторное действие. Установлено также, что фуллеренол проявляет выраженные антикоагулянтные и антиагрегантные свойства, что делает возможным его использование для создания сердечных клапанов и сосудистых стентов. Важным для **практической значимости** диссертационной работы А.А. Мещерякова является масштабируемость предложенных методик синтеза различных классов производных фуллерена C₆₀, что обеспечивает возможность использования полученных соединений для разработки высокотехнологичных наноматериалов биомедицинского назначения.

Большой объем выполненных исследований, посвященных идентификации и определению физико-химических параметров и биомедицинских характеристик синтезированных на основе фуллерена C₆₀ наноматериалов, выполненный с использованием комплекса современных прецизионных методов, обеспечивает достоверность полученных результатов и обоснованность сделанных в диссертации выводов.

По работе можно сделать следующие замечания.

1. При расчете молярных и парциальных молярных объемов и мольной доли компонентов необходимо знать их молярную массу, но, несмотря на приводимую брутто-формулу C₆₀-Gly, величина молярной массы не приведена. Кроме того, в таблице 3.4 концентрации приведены только в г/дм³, хотя уже на рис. 3.17 средние молярные объемы построены в зависимости от мольной доли C₆₀-Gly. Также и в следующих параграфах – в таблице 3.5 концентрации в г/дм³, а рассматриваются зависимости от молярной концентрации.
2. В конце 82 и начале 83 страницы находятся (явно по недосмотру автора) два практически одинаковых абзаца, каждый из которых вызывает вопросы. Чтобы читателю, также хорошо, как и автору, был виден минимум функции $(\partial \bar{V} / \partial T)_p - (x_{C_{60}-Gly})$, необходимо знать какова погрешность приводимых величин. О разделении каких фаз идет речь? И что автор понимает под потерей диффузионной устойчивости (или под самой диффузионной устойчивостью)?
3. Свободная энергия Гиббса для систем, содержащих несколько компонентов, включает и член, связанный с химическим составом системы:

$$dG = -SdT + VdP + \sum_i \mu_i dn_i$$

о чем автор, по-видимому, забыл, записывая соотношения Максвелла в виде уравнения (5).

4. В уравнении (6), казалось бы, уже учтен тот факт, что система состоит из двух компонентов. В таком случае дифференцирование потенциала Гиббса проводят по количеству (n_i в молях или мольной доле) одного из компонентов при постоянном количестве второго компонента. Поэтому запись производной как $\partial^2 \bar{G} / \partial x \partial P$ вызывает вопросы. Строго говоря, парциальный молярный объем компонента – это частная производная объема системы по количеству этого компонента при закрепленных температуре, давлении и количестве второго компонента, или частная производная химического потенциала компонента по давлению при закрепленных температуре (что

присутствует у автора) и количестве второго компонента. Остается выяснить физический смысл величин \bar{G} и x . Кстати, у автора наблюдается постоянная путаница величин V и \bar{V} в тексте и подписях к рисункам.

5. Автор пишет, что «молекулы воды, окружающие молекулы аддукта, обладают меньшим сопротивлением к сжатию по сравнению с объёмными молекулами воды» – то есть их сжимаемость увеличивается? Если говорить о связанной воде, образующей более плотную структуру, по сравнению с объёмной водой, то она обладает и меньшей сжимаемостью. Взаимодействие воды с находящимися в ней наноразмерными объектами и приводит к тому, что раствор (в нашем случае – дисперсия наночастиц) становится менее сжимаемым, чем чистый растворитель. На чем основан вывод о большей сжимаемости гидратной воды? Автор также пишет, что «повышение температуры приводит к ослаблению межмолекулярных взаимодействий и уменьшению удельной изоэнтропической сжимаемости, хотя, если верить рисунку 3.23, эта сжимаемость практически перестаёт зависеть от температуры при концентрациях больше 0.001 моль/кг.
6. Приведенные в работе электрокинетические потенциалы были рассчитаны с помощью уравнения Гельмгольца — Смолуховского, которое справедливо только для сплошных непроводящих сферических частиц. Как справедливо пишет автор, исследованные частицы представляют собой достаточно рыхлые агрегаты, которые являются в водной среде проводящими. Если говорить о водной среде, то необходимо указывать ее удельную электропроводность, которая позволяет судить о порядке ионных концентраций и, следовательно, о толщине диффузного двойного электрического слоя (ДЭС). Толщина ДЭС важна, поскольку уравнение Смолуховского можно применять только в том случае, когда эффективный радиус частиц намного больше этой толщины.
7. Когда речь идет о химии твердого тела и наночастицах, то, по-видимому, более строго говорить не о растворах, являющихся гомогенными системами, а о дисперсиях наночастиц и их агрегатов (нанозоли). Для таких дисперсий полезно рассматривать их характеристики, например вязкость, в зависимости от объемной доли твердой фазы.
8. К сожалению, автору, как и многим другим, пишущим в основном не по-русски, не удалось избежать отдельных огрехов в языке – например, в названии параграфа и заголовках таблиц «...скорости звука водных растворов», «производные более высокого порядка потенциала Гиббса...» и др

Работа, состоящая из введения, четырех глав (обзор литературы, экспериментальная часть, результаты и их обсуждение, изучение биосовместимости

водорастворимых аддуктов фуллерена C₆₀ с L-аминокислотами, фуллеренола и карбоксилированного фуллерена), основных результатов и выводов, а также списка литературы, несмотря на отдельные неудачные словосочетания и явную поспешность при написании текста, достаточно логично изложена, литературный обзор – 220 ссылок – хорошо отражает современное состояние исследований, тематически относящихся к рассматриваемым в диссертации вопросам. Основные результаты работы опубликованы в 7 статьях в международных научных журналах, 6 из них – это статьи в журналах Q1, и одна статья в журнале Q2, полученные результаты были также представлены на 6 конференциях. Работа А.А. Мещерякова была поддержана грантом РФФИ «Новые композиционные материалы пролонгированного действия на основе углеродных наноструктур и аэрозоля для онкологии: синтез, физико-химические свойства, цитостатическая активность» (№ 19-315-90122). **Личный вклад автора**, заключающийся в выполнении экспериментальных исследований и подготовке полученных результатов к публикации, носит определяющий характер и не вызывает сомнений. Сделанные замечания не снижают общего хорошего впечатления о диссертационной работе.

Диссертация Мещерякова Анатолия Анатольевича на тему: «Функционализация фуллерена C₆₀ для получения материалов биомедицинского назначения», соответствует основным требованиям, установленным Приказом от 19.11.2021 № 11181/1 «О порядке присуждения ученых степеней в Санкт-Петербургском государственном университете», соискатель Мещеряков Анатолий Анатольевич заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.15. – Химия твердого тела. Пункты 9 и 11 указанного Порядка диссертантом не нарушены.

Председатель диссертационного совета,
доктор химических наук, старший научный сотрудник,
профессор кафедры коллоидной химии,
Института химии, Санкт-Петербургского государственного
университета

Л.Э. Ермакова
30.01.2023 г.

