

ОТЗЫВ

члена диссертационного совета Лебедева Василия Тимофеевича на диссертацию Мещерякова Анатолия Анатольевича на тему: «Функционализация фуллерена C₆₀ для получения материалов биомедицинского назначения», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по научной специальности 1.4.15. Химия твердого тела

Соискателем выбрана одна из наиболее актуальных тем в области химии углеродных наноматериалов, нацеленная на поиск эффективных способов функционализации фуллерена C₆₀ для биомедицинских применений. Именно успех в этих направлениях предопределяет реальные возможности внедрения фуллеренов в практику диагностики и терапии социально значимых заболеваний.

Результаты диссертации, несомненно, приближают цели масштабного применения фуллеренов и производных в медицине. Этим подтверждается актуальность и значимость проведенных исследований и разработок, способных в дальнейшем дать быстрое развитие технологиям фармацевтики для производства широкого спектра фуллереновых препаратов.

Комплекс уникальных физико-химических свойств фуллеренов и их огромный потенциал для медицины, связанный с мембранотропностью таких углеродных молекул, мощнейших антиоксидантов, в то же время способных выполнять роль фотосенсибилизаторов при возбуждении видимым светом, УФ и рентгеновским излучением привлекают исследователей к поиску новых способов функционализации фуллеренов.

Ставятся задачи достижения улучшенных функциональных свойств указанных наноструктур, развития фармацевтических технологий и производств для серийного получения фуллереновых препаратов, которые не только имеют уникальный комплекс полезных биологических свойств, но и являются веществами, к которым не произошло привыкания патогенных микроорганизмов.

Соискателем была поставлена комплексная цель - разработать методы синтеза, изучить физико-химические свойства и биосовместимость важнейших классов водорастворимых аддуктов фуллерена C₆₀ с присоединением L-7 аминокислот (глицина, L-метионина L-гидроксипролина, L-цистеина), гидроксидов и карбоксидов.

По объему и разнообразию выполненных исследований диссертация значительно превышает обычный уровень квалификационных работ на соискание кандидатской степени. Автором проведены несколько серий междисциплинарных исследований как в фундаментальных, так и прикладных аспектах, что важно для внедрения результатов в нанобиомедицину.

О масштабе сделанной работы свидетельствует количество и объем задач, впервые успешно решенных для достижения цели диссертации. Среди них выделяется прежде всего разработка масштабируемых одностадийных методик синтеза аддуктов фуллерена C₆₀ с L-аминокислотами, последующий детальный анализ, идентификация и аттестация синтезированных наноматериалов с помощью большого комплекса физико-химических методов.

Ключевым моментом успеха диссертации является то, что автор объединил возможности многих физических, химических и биологических методов, включая ИК-, УФ- и ЯМР-спектроскопию, элементный анализ, термогравиметрию, жидкостную хроматографию, тестирование физико-химических свойств водных растворов синтезированных аддуктов C₆₀ (температурных, концентрационных зависимостей плотности, вязкости, скорости звука, теплоёмкости, закономерностей молекулярной ассоциации в водных растворах), и наконец, изучение биосовместимости аддуктов C₆₀ в тестах на цито- и генотоксичность, гемосовместимость, антиоксидантную активность, а также анализ УФ-фотопротекторных свойств аддукта C₆₀ с L-метионином.

Научные и методические результаты, полученные соискателем различными взаимодополняющими методами, обладают существенной новизной и оригинальностью, опережая российские и международные исследования по данной тематике, что особенно важно для утверждения отечественных приоритетов в условиях жесткой научно-технологической конкуренции при создании биомедицинских материалов.

Несомненным достижением следует считать то, что автору удалось разработать одностадийные масштабируемые методы получения водорастворимых аддуктов фуллерена C₆₀ с глицином, L-гидроксипролином, L-цистеином и L-метионином, позволяющие получать конечный продукт с высоким выходом.

В ходе работы накоплен огромный массив новых экспериментальных данных по физико-химическим свойствам синтезированных производных фуллеренов, и в итоге, создан основательный задел для развития технологий перспективных наноматериалов биомедицинского назначения.

Для синтезированных водорастворимых производных фуллеренов доказана биосовместимость в сериях различных опытов - при изучении гемолиза, агрегации тромбоцитов, связывания с человеческим сывороточным альбумином, антиоксидантной активности, цито- и генотоксичности.

В совокупности результаты обладают не только фундаментальной новизной и технологическими приоритетами. Фактически они могут быть быстро внедрены сразу в несколько областей индустрии для создания фотопротекторов, антиоксидантов, покрытий

для сердечных клапанов, стентов и средств для адресной доставки лекарств, биовизуализации и тераностики.

Автор уверенно доказал достоверность и надежность полученных экспериментальных результатов, которые восприняты и одобрены научным сообществом. По материалам диссертации опубликовано 7 статей в престижных профильных международных журналах, сделано 6 докладов на российских и международных конференциях.

Важно отметить, что представленные исследования проведены при поддержке РФФИ. Это поднимает рейтинг данных работ, учитывая серьезную экспертизу, которую они прошли при выполнении проекта.

Масштабность выполненной работы находится в некотором противоречии с лаконичными положениями, вынесенными на защиту. В них перечислены немногие позиции (4) и достижения данного крупного исследования, которые нужно отстаивать в процессе защиты.

Отмечены лишь масштабируемая одностадийная методика синтеза водорастворимых аддуктов фуллерена C₆₀ с L-аминокислотами с выходом конечного продукта 85 %, проведенная идентификация синтезированных аддуктов фуллерена C₆₀ с использованием физико-химических методов, полученные данные о физико-химических свойствах растворов в бинарных системах аддукт фуллерена C₆₀-вода и результаты *in vitro* исследований биосовместимости синтезированных аддуктов фуллерена.

В целом полученные результаты изложены на 160 с. в 4-х Главах. В первой - дан подробный обзор литературы (220 цитирований), с акцентами на синтез, анализ структуры и физико-химических свойств фуллеренов и производных, их биологической ценности для развития медицинских применений. Содержание Главы 1 свидетельствует об основательной проработке темы, владении материалом по теории и эксперименту, хорошей подготовке стартовых позиций для начала новых исследований.

Автор глубоко освоил разностороннюю методологию исследований, как явствует из содержания Главы 2. Опираясь на полученные научные и методические знания, он основательно развил необходимые методические подходы и успешно провел работы по синтезу, идентификации, физико-химическим исследованиям новых производных фуллеренов, что детально обсуждается и обобщено в Главе 3.

Глава 4, посвященная анализу биологической активности полученных препаратов, завершает цикл исследований. В Заключение компактно, ясно и достаточно полно отражены главные результаты работы.

Диссертация логично построена, написана ясным физическим языком, снабжена прекрасным экспериментальным материалом, иллюстрациями (72 Рис.) и оформлена согласно требованиям к квалификационным работам.

Содержание диссертации, стиль изложения, результаты, выводы, публикации и доклады свидетельствуют об определяющем личном вкладе соискателя на всех этапах теоретической и экспериментальной работы, анализе, опубликовании и представлении результатов.

Как и всякая крупная работа, диссертация не свободна от некоторых недостатков, в связи с которыми возникают вопросы.

1. Выносимые на защиту положения сформулированы конспективно без раскрытия тезисов, которые надо доказывать.
2. С.12. Недостаточно точно сформулирован тезис о кристаллах (фуллеритах), образуемых молекулами C₆₀ и C₇₀, ... «Фуллерен C₆₀ (Рис.1.1) имеет кубическую структуру $Fm\bar{3}m$ ($T > 260$ К) и $Pa\bar{3}$ ($T < 260$ К)» ... «фуллерен C₇₀ (Рис. 1.1) имеет структуру».
3. С.71. Рис.3.8. Не совсем ясно, почему эффект снижения массы при 340-400 К относится к дегидрокированию. Скорее, возможно испарение молекул воды, связанных с поверхностью фуллеренолов? Подобный эффект виден на Рис.3.14 на С.76, где указано, что происходит потеря кристаллизационной воды у карбоксифуллеренов.
4. С.95. Не полностью отражен анализ распределения частиц аддуктов по размерам. В Гл.2 упомянут метод динамического рассеяния света, который дает распределения объемных долей частиц по размерам в растворах. Однако такие спектры не приведены, в Таблице 3-10 даны только интервалы размеров агрегатов.
5. С.87. В Таблице 3.5 представлена зависимость скорости звука от температуры и концентрации аддукта без данных для чистой воды и сравнения с ней.
6. С. 126. Рис.4.16. Показано, что карбоксифуллерен является прооксидантом при облучении раствора, содержащего Радахлорин. С какими формами химически активного кислорода это связано, и можно ли оценить квантовый выход этих форм при облучении?

7. С.133. Не совсем корректно утверждение «С60(ОН)24 проявляет дозозависимые антиоксидантные свойства при облучении». Известно, что при облучении фуллеренол вызывает генерацию супероксида, хотя в данном случае он в большей степени поглощает свободные радикалы.

8. С.138. Вывод 6. Указано, что фуллеренол имеет антикоагулянтные свойства, что важно для его применения в кардиологии. Напрашивается сравнение с карбоксифуллеренами, для которых автор показал обратное.

Имеются технические неточности.

С.55. На Рис. 2.4 приведены спектры поглощения растворов ДНК в присутствии аддуктов фуллерена С60 без указания ссылки.

С.38. опечатка «не вызывал клеточного смерть».

На С. 31, 33, С.37, 38, 41, 43, 45, 47 некоторые рисунки лишены подписей и комментируются прямо в тексте.

Указанные недостатки и замечания не снижают общего высокого научного уровня диссертации, не влияют на результаты в выводы.

Диссертация Мещерякова Анатолия Анатольевича на тему: «Функционализация фуллерена С60 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 научной специальности 1.4.15. Химия твёрдого тела. Нарушения пунктов 9 и 11 указанного Порядка в диссертации не установлены.

Член диссертационного совета

Доктор физ-мат. наук, заведующий лабораторией
ФГБУ Петербургский институт ядерной физики
им. Б.П. Константинова НИЦ «Курчатовский институт»
15.02.2023



Лебедев В.Т.

