

## ОТЗЫВ

члена диссертационного совета Лебедева Василия Тимофеевича на диссертацию Серебрякова Евгения Борисовича на тему: «Физико-химическое изучение аддуктов фуллерена C<sub>70</sub> с L-лизином и L-треонином», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по научной специальности 1.4.4. Физическая химия

Диссертация Серебрякова Е. Б. посвящена решению проблем синтеза и физико-химическим исследованиям новых биологически активных водорастворимых производных фуллеренов, получаемых прививкой L-лизина и L-треонина к молекулам C<sub>70</sub>. Выбранная тема отвечает одному из главных современных направлений разработок и исследований углеродных наноструктур для разнообразных химических, технологических и биомедицинских применений таких веществ.

Данная тематика является новой и актуальной, интегрируя в себе задачи междисциплинарного характера в области физической химии, физики и химии углеродных наноструктур, технологий создания новых медицинских препаратов на их основе, востребованных в медицине по ряду причин, в том числе, в значительной мере, ввиду резистентности болезнетворных микроорганизмов к серийным антибиотикам.

До настоящего времени большинство работ в данной области ограничивалось поиском способов модификации наиболее распространенного фуллерена C<sub>60</sub> различными биологически активными молекулами (например, аминокислотами), гидрофильными группами, молекулами и полимерами для получения водорастворимых аддуктов.

Работы с применением фуллерена C<sub>70</sub> является редкими, что связано с затратами и технологическими сложностями выделения C<sub>70</sub> из смеси продуктов электродугового синтеза, сложными процедурами глубокой очистки этого продукта от других молекулярных компонент (высших фуллеренов) и примесей.

По этим причинам к настоящему времени химия фуллерена C<sub>70</sub> не получила того уровня развития, который достигнут для C<sub>60</sub>. В этой связи результаты диссертационной работы представляются особенно ценными, оригинальными и важными для прогресса научного направления, нацеленного на создание и исследования аддуктов высших фуллеренов в фундаментальных и прикладных интересах, в первую очередь, для биомедицины.

Следует отметить, что соискатель успешно справился с поставленными задачами и достиг намеченной цели. За короткий период (2018-2022 гг.) им были развиты и отработаны продуктивные методы синтеза, и в итоге получены водорастворимые аддукты фуллерена C<sub>70</sub> с L-лизином и L-треонином. Аддукты надежно идентифицированы и аттестованы в комплексе комплементарными методами, включая <sup>13</sup>C ЯМР-, ИК-Фурье, УФ-

спектроскопию, термогравиметрический анализ, элементный анализ и хроматографию. Кроме того, автором выполнены измерения основных физических характеристик растворов - температурных и концентрационных зависимостей плотности, вязкости, рефракции, электропроводности, поверхностных свойств, распределений наночастиц по размеру и  $\zeta$ -потенциалов. По совокупности результатов есть основания заявить о создании новых наноматериалов, обладающих значительным потенциалом для биомедицины.

В первую очередь крупным достижением является разработка одностадийных методик синтеза водорастворимых аддуктов фуллерена  $C_{70}$  с L-лизином и L-треонином при обеспечении высокого выхода конечного продукта.

В научном плане следует отметить новые результаты по термодинамике водных растворов аддуктов. Данные экспериментов надежно интерпретированы и обоснованы теоретически с помощью вириального разложения молярной энергии Гиббса по молярным долям компонентов, что позволило установить границы устойчивости по отношению фазовому разделению водных растворов аддуктов фуллерена  $C_{70}$  с L-лизином и L-треонином.

Синтезированные аддукты надежно идентифицированы и подробно изучены в сериях физико-химических экспериментов. На следующем этапе это позволило провести анализ биосовместимости аддуктов, влияния на клеточные линии (цитотоксичность, клеточная пролиферация), механизмов связывания с ДНК и генотоксичности, выполнить серию тестов на гемосовместимость, чтобы изучить спонтанный гемолиз, агрегацию тромбоцитов, плазменно-коагуляционный гемостаз, связывание с человеческим сывороточным альбумином.

Выполненное Е.Б. Серебряковым исследование носит не только академический, но и практический характер с детальной оценкой биохимических и биомедицинских характеристик новых наноматериалов, что придает результатам научно-практическую значимость с перспективой перехода к фармацевтическим технологиям.

Из содержания диссертации ясно, что автор глубоко разобрался в проблемах синтеза и модификации углеродных наноструктур, анализа их физико-химических свойств. В ходе выполнения работы были найдены эффективные решения задач модификации фуллеренов, получены новые водорастворимые производные. Автор удачно соединил различные экспериментальные методы анализа поведения этих объектов в водных растворах с методологией их тестирования в биологических средах.

Диссертация из Введения, трех глав, заключения и списка литературы построена согласно всем требованиям к подобным квалификационным работам. Введение дает ясное представление о целях и задачах работы, актуальности направления исследований,

выбранных методах и подходах для достижения результатов, содержании положений, выносимых на защиту, апробации работы и публикациях.

Надежность и достоверность результатов диссертации, по содержанию и объему вдвое превосходящей типичные квалификационные работы, подтверждена в экспериментах многими взаимодополняющими физико-химическими и биологическими методами. Результаты полностью опубликованы в пяти статьях в престижных международных журналах, доложены на четырех российских и международных конференциях.

В Первой главе обзор литературы с большим количеством источников (171) позволяет судить о мировом уровне исследований по тематике углеродных наноструктур. Из содержания обзора видно, что автор, действительно, выбрал ключевое направление для исследований и результативные подходы для реализации плана работ.

Вторая глава диссертации посвящена методологии, анализу возможностей различных экспериментальных подходов, способов их соединения для решения намеченных задач.

В Третьей главе подробно представлены результаты работы. Они изложены ясным физическим языком, хорошо иллюстрированы (59 Рис.), снабжены таблицами (24) и необходимыми комментариями. Из содержания главы логично вытекают Выводы работы, которые обоснованы и четко сформулированы.

В целом диссертация (137 С.) правильно построена, материал последовательно, логично и доказательно изложен, что подтверждает квалификационный уровень автора.

По содержанию, стилю, характеру изложения, умению интерпретировать и обобщать результаты прослеживается ведущая роль автора на всех этапах работы - выборе темы и постановке задач, поиске способов их решения, проведении экспериментов, обработке и представлении результатов в публикациях, докладах, тексте диссертации.

Не менее важно проявленное автором умение работать в коллективе специалистов различного профиля, в том числе при выполнении гос. задания по разработкам радиопротектора на основе водорастворимых форм наноуглерода, модифицированных L-аминокислотами, в рамках которого решались и задачи диссертации. Этим усиливается значимость работы и подтверждается научный уровень соискателя.

Среди результатов следует отметить успешно созданные методы синтеза новых аддуктов  $C_{70}$ , что расширяет возможности решения задач модификации фуллеренов гидрофильными молекулами с определенными биологическими функциями при обеспечении высокого выхода продукта в условиях масштабирования методов.

Несомненную значимость для перспективных биомедицинских применений аддуктов имеют результаты и выводы относительно их упорядочения в растворах на масштабах от единиц и десятков нанометров до микрон, когда размеры надмолекулярных структур зависят от концентрации, что дает основания считать аддукты слабыми электролитами.

В этой связи важны также результаты исследований поверхности водных растворов аддуктов, создающих надмолекулярные структуры и пленки на границе раздела по данным измерения поверхностного натяжения в зависимости от времени и концентрации раствора. Такого рода данные необходимы для биомедицинских применений новых аддуктов.

Синтезированные аддукты по антирадикальной активности не уступают водорастворимым производным C<sub>60</sub> с привитыми гидроксилами, карбоксилами, L-аминокислотами и обладают биологической совместимостью согласно данным различных тестов.

Отдавая должное высокому уровню и достижениям диссертации, следует указать также на некоторые недостатки.

1. С.33. «Под действием света C<sub>60</sub>-Gly переходит из возбуждённого синглетного состояния в возбуждённое триплетное. Затем синглетный кислород мгновенно вступает в реакцию с белками, нуклеиновыми кислотами и фосфолипидами мембран, что приводит к повреждению макромолекул, клеточных мембран и гибели клеток»

Пропущена стадия передачи энергии от возбужденного фуллерена молекулярному кислороду, который переходит из основного триплетного состояния в синглетное.

2. С54,55 Подпись к Таб.5,6 не точная. Мольные доли аддуктов X<sub>C70-Lys</sub>, X<sub>C70-Th</sub> не указаны в подписи.

3. С56. Рис.25,26 с ростом доли аддукта демонстрируют увеличение молярного объема воды, т.е. вода разрыхляется из-за присутствия аддукта. Однако утверждается, что «Высокие абсолютные значения парциальных мольных объёмов в разбавленных растворах показывают, что добавление даже небольших порций аддуктов C<sub>70</sub>-Lys и C<sub>70</sub>-Th приводит к значительному уплотнению и структурированию водного раствора. Можно сделать вывод, что молекулы изучаемых фуллереновых аддуктов встраиваются в структуру водного раствора». Скорее, молекулы нарушают структуру воды, примерно, как при образовании льда, когда плотность снижается.

4. С61. Вычислены энергии активации вязкого течения для водных растворов аддуктов, но не ясно для каких концентраций эти энергии и как они меняются с концентрацией? Было бы полезно сравнить указанные величины с энергий активации для воды.

5. Рис.31, 32. Из обсуждения поведения поверхностного натяжения на границе водных растворов аддуктов не совсем понятно, несут ли изменения этого параметра, связанные с формированием агрегатов и молекулярных пленок, непрерывный или пороговый характер, когда достигается перекрытие агрегатов и возможен скачок поверхностного натяжения.

Указанные неточности и замечания не влияют на общий высокий уровень диссертации, её основные положения и выводы, не снижают фундаментальной и практической значимости работы.

Автором выполнено крупное законченное исследование в области синтеза, физико-химических и медико-биологических исследований новых производных фуллерена C<sub>70</sub>.

Надежность и обоснованность результатов и выводов не вызывают сомнений, содержание диссертации соответствует результатам, опубликованным и доложенным на конференциях. Работа оформлена по всем необходимым требованиям в русском и английском вариантах, которые идентичны.

Диссертация Серебрякова Евгения Борисовича на тему: «Физико-химическое изучение аддуктов фуллерена C<sub>70</sub> с L-лизином и L-треонином» соответствует основным требованиям, установленным Приказом от 19.11.2021 № 11181/1 «О порядке присуждения ученых степеней в Санкт-Петербургском государственном университете», соискатель Серебряков Евгений Борисович заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по научной специальности 1.4.4. Физическая химия. 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”

04.07.2023

Лебедев В.Т.

