



НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР «КУРЧАТОВСКИЙ ИНСТИТУТ»

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«Петербургский институт ядерной физики им. Б. П. Константинова
Национального исследовательского центра «Курчатовский институт»
(НИЦ «Курчатовский институт» – ПИЯФ)

мкр. Орлова роща, д. 1, г. Гатчина, Ленинградская область, 188300
Телефон: (81371) 4-60-25, факс: (81371) 3-60-25. E-mail: dir@pnpi.nrcki.ru
ОКПО 02698654, ОГРН 1034701242443, ИНН 4705001850, КПП 470501001

УТВЕРЖДАЮ

Заместитель директора по научной работе
НИЦ «Курчатовский институт» - ПИЯФ

№ 51

«09» января 2025 г.



д.ф.-м.н. **В.В. Воронин**

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного учреждения «Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова Национального исследовательского центра «Курчатовский институт» на диссертационную работу о научно-практической значимости диссертационной работы Почкаевой Евгении Игоревны на тему: «Синтез, идентификация и физико-химические свойства аддукта фуллерена C_{60} с L-аргинином», представленной на соискание учёной степени кандидата химических наук по специальности: 1.4.15. Химия твердого тела.

Актуальность темы исследования

Перспективность применения фуллеренов в биомедицине стала очевидна практически с момента их открытия. Молекула фуллерена обладает высокой реакционной способностью, что связано с наличием большого числа двойных связей, к которым могут присоединяться различные радикалы, способностью проникать через клеточные мембраны, модулировать транспорт ионов, преодолевать гематоэнцефалический барьер. Поэтому, фуллерены рассматриваются как перспективные скаффолды для получения новых высокотехнологичных наноматериалов и препаратов для медицины.

Проблема растворимости фуллерена стоит особенно остро в связи с его потенциальным применением в медицине, в водной среде он практически нерастворим. Вопрос увеличения растворимости индивидуальных фуллеренов

№ 36-06-110 от 27.01.2025

решается путём создания водорастворимых комплексов с амфифильными соединениями, а также за счёт химической модификации, приводящей к получению водорастворимых аддуктов. Большим достижением в химии фуллеренов является то, что в последние годы были разработаны синтетические подходы, позволяющие получать водорастворимые аддукты фуллеренов, наиболее перспективными из которых являются полигидроксилированные фуллерены, карбоксилированные фуллерены, аддукты фуллеренов с аминокислотами и пептидами. Перспективность использования указанных соединений связана с широким спектром их биологической активности. Анализ литературы показывает, что водорастворимые аддукты фуллеренов проявляют противоопухолевую, противовирусную, антибактериальную, антиоксидантную, нейропротекторную, фотодинамическую и мембранотропную активность.

Основные научные результаты и оценка их новизны

В диссертационной работе был разработан одностадийный метод получения аддукта фуллерена C_{60} с L-аргинином, характеризующийся высоким выходом (более 90 %). Для очистки аддукта впервые был использован диализ.

Идентификация синтезированного аддукта была проведена с использованием комплекса современных физико-химических методов анализа, при этом метод твердотельной ^{13}C ЯМР-спектроскопии был применён впервые для характеристики аддуктов фуллеренов с аминокислотами.

В диссертационной работе впервые изучены термодинамические свойства аддукта фуллерена C_{60} с L-аргинином в широком интервале температур $T = 13\text{--}326$ К методом адиабатической вакуумной калориметрии.

Экспериментальные данные по изучению физико-химических свойств растворов синтезированного аддукта фуллерена C_{60} с L-аргинином являются основой для создания материалов биомедицинского назначения на основе синтезированного аддукта. На основании данных по изучению цито- и генотоксичности, показано, что аддукт фуллерена C_{60} с L-аргинином нетоксичен.

Степень обоснованности и достоверности научных положений и заключения, сформулированных в диссертации

Достоверность и обоснованность полученных результатов базируется на комплексном анализе современного состояния вопроса по теме диссертации с привлечением имеющихся достижений в данной области науки; с использованием широкого спектра современных методов синтеза и исследований; критическом анализе полученных данных и воспроизводимости результатов.

Выводы, сделанные автором в заключении, представляются достоверными, имеющими существенную новизну, и могут быть использованы при создании водорастворимого аддукта фуллерена, характеризующегося воспроизводимостью состава, однородностью функциональных групп и высоким выходом, применение которого перспективно в медицинских целях.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Теоретическая и практическая значимость данного исследования заключается в том, что в результате выполнения диссертационной работы был

разработан одностадийный метод синтеза водорастворимого аддукта фуллерена, характеризующийся воспроизводимостью состава, однородностью функциональных групп и высоким выходом. В работе получен массив физико-химических данных по изучению водных растворов, которые моделируют поведение наночастиц в биологических жидкостях, а также позволяют сделать предположения о механизме действия последних. Отдельное внимание в работе уделено исследованию термодинамических свойств аддукта фуллерена в широком диапазоне температур. Также следует отметить, что в работе получены первичные данные по изучению биологических свойств синтезированного аддукта. В частности, было установлено, что аддукт проявляет выраженные антирадикальные свойства в модельной реакции со стабильным радикалом ДФПГ, не является гено- и цитотоксичным, что в совокупности определяет потенциальный интерес его применения в наномедицине.

Соответствие работы требованиям, предъявляемым к диссертации. Оценка содержания диссертации

Диссертация Е.И. Почкаевой написана на актуальную тему хорошим научным языком. Методическую и экспериментальную часть предваряет подробный литературный обзор, в котором достаточно полно рассмотрено современное состояние проблемы, что, в свою очередь, позволяет автору грамотно поставить цель и задачи исследования. В целом, рассматриваемая диссертация является завершённым исследованием, отличающимся новизной, имеющим научную и практическую значимость. Результаты диссертации достоверны, а выводы научно обоснованы. Материалы диссертации хорошо апробированы. Результаты диссертационной работы докладывались и обсуждались на всероссийских и международных научных конференциях. Полученные результаты опубликованы в четырех научных статьях в рецензируемых журналах, индексируемых в базах данных Scopus и Web of Science.

Диссертация состоит из четырех глав, включает введение, заключение, перечень сокращений. Текст работы изложен на 122 страницах, включает 79 рисунков, 17 таблиц. Список литературы содержит 130 источников.

Во **введении** отражена информация об актуальности исследования, теоретической и практической значимости, сформулированы цель и задачи работы, показана степень проработанности научного исследования.

В **первой главе** представлен обзор литературы по тематике исследования, включающий разделы по синтезу аддуктов фуллеренов с аминокислотами, пептидами и белками, а также по исследованию термодинамических характеристик аддуктов и физико-химических свойств их водных растворов.

Во **второй главе** описаны синтез и идентификация аддукта фуллерена C_{60} с L-аргинином. Представлены методы изучения термодинамических свойств, физико-химических свойств водных растворов (плотности, вязкости, показателя преломления, распределение частиц по размерам, ζ -потенциала), а также биосовместимости и биологической активности аддукта фуллерена C_{60} с L-аргинином (цито- и генотоксичности, антирадикальной активности, связывания с человеческим сывороточным альбумином).

В **третьей главе** описываются результаты синтеза аддукта C_{60} с L-аргинином, его идентификация с использованием комплекса физико-химических методов анализа:

^{13}C ЯМР-, ИК-спектроскопии, ВЭЖХ, термогравиметрического и элементного анализа; представлены результаты исследования термодинамических свойств методом адиабатической вакуумной калориметрии. Приведены данные по исследованию физико-химических свойств водных растворов аддукта фуллерена C_{60} с L-аргинином, а также по изучению биосовместимости и биологической активности. Установлено, что на температурной зависимости изобарной теплоемкости не наблюдается фазовых переходов; на основании экспериментальных данных были рассчитаны стандартные термодинамические функции $Sm^\circ(T)$, $[Hm^\circ(T) - Hm^\circ(0)]$ и $[\Phi m^\circ(T) - \Phi m^\circ(0)]$. В результате исследования физико-химических свойств водных растворов показано, что аддукт фуллерена C_{60} с L-аргинином имеет большие отрицательные значения парциальных молярных объёмов в водных растворах, что свидетельствует о сильном структурировании растворов; установлено, что водные растворы аддукта ассоциированы и размер ассоциатов варьируется от 50 нм до 6 мкм в зависимости от концентрации. Данные по исследованию биосовместимости и биологической активности позволяют сделать заключение о том, что полученный наноматериал не является цито- и генотоксичным, а также проявляет выраженную антирадикальную активность, сопоставимую с активностью промышленного антиоксиданта ионола.

В *четвертой главе* отражены основные результаты и выводы диссертационного исследования.

Подтверждение соответствия публикаций и автореферата основным положениям диссертации

Оформление и содержание автореферата в полной мере соответствует требованиям к кандидатской диссертации.

Основные положения диссертационной работы отражены в четырех статьях, опубликованных в рецензируемых научных журналах, индексируемых в базах данных Scopus и Web of Science и представлены на десяти международных и всероссийских научных конференциях.

Соответствие автореферата основным положениям диссертации

В автореферате диссертации изложены все основные положения представленного научного исследования. Автором сформулированы основные составляющие диссертационного исследования: актуальность, степень разработанности, цель и задачи, научная новизна, теоретическая и практическая значимость, методология и методы исследования, научные положения, выносимые на защиту, достоверность полученных результатов.

Представленные в автореферате основные результаты работы и выводы показывают, что поставленные цели и задачи автором выполнены.

Рекомендации по использованию результатов диссертации

Полученные результаты могут быть рекомендованы к применению в лабораториях научно-исследовательских институтов и высших учебных заведений: Физико-технический институт им. А.Ф. Иоффе Российской академии наук, Институт химии растворов им. Г.А. Крестова Российской академии наук, Институт физической химии и электрохимии им. А.Н. Фрумкина Российской академии наук, Агрофизический научно-исследовательский институт,

ФГУП СКТБ «Технолог», Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет), Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова и др.

Полученные результаты представляют также интерес при разработке учебных курсов по разделам современного материаловедения и химии твердого тела.

Вопросы и замечания по диссертационной работе

1. В чем заключается новизна разработанного метода синтеза аддукта фуллерена C_{60} с L-аргинином? Необходимо более конкретно описать преимущества предложенного подхода и сравнить разработанный метод с литературными данными.

2. Почему для проведения исследований был выбран аддукт C_{60} с L-аргинином? Необходимо сформулировать преимущества ковалентной модификации фуллеренового кора выбранной аминокислотой.

3. Позволяет ли разработанная методика синтеза варьировать число аминокислотных остатков, присоединенных к фуллереновому кору?

4. К какому типу растворов (коллоидному или истинному) относится водный раствор аддукта фуллерена C_{60} с L-аргинином?

5. В работе показано, что растворы аддукта фуллерена являются сильно ассоциированными. Можно ли высказать предположение о механизме образования ассоциатов?

6. В течении какого времени осуществлялось исследование по изучению генотоксичности аддукта?

7. Каким метаболическим превращениям может подвергаться аддукт C_{60} с L-аргинином в организме человека?

Высказанные замечания не снижают научной и практической значимости диссертационной работы, не затрагивают оценки достоверности выводов и рекомендаций и не сказываются на общей положительной оценке работы.

Заключение

Диссертационная работа Почкаевой Евгении Игоревны на тему «Синтез, идентификация и физико-химические свойства аддукта фуллерена C_{60} с L-аргинином», является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена научная задача, связанная с разработкой эффективных подходов к синтезу водорастворимых аддуктов фуллеренов (на примере аддукта C_{60} с L-аргинином), а также комплексным изучением их физико-химических свойств, биосовместимости и биологической активности.

По своей актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов, а также объёму и уровню проведённого исследования диссертация полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», от 24.09.2013 г., № 842 (с изменениями от 18.03.2023 г., № 415) утверждённого Постановлением Правительства Российской Федерации, предъявляемым к диссертациям на соискание учёной

степени, а её автор, Почкаева Евгения Игоревна, заслуживает присуждения учёной степени кандидата химических наук по специальности 1.4.15. Химия твердого тела.

Диссертационная работа и автореферат обсуждены и отзыв одобрен на заседании лабораторного семинара Филиала федерального государственного бюджетного учреждения «Петербургский институт ядерной физики имени Б.П. Константинова Национального исследовательского центра «Курчатовский институт» - Институт химии силикатов (Филиал НИЦ «Курчатовский институт» - ПИЯФ - ИХС) 31 октября 2024 года, протокол № 3.

Отзыв подготовила:

доктор химических наук (научная специальность 2.6.14. Технология силикатных и тугоплавких неметаллических материалов), профессор, главный научный сотрудник лаборатории неорганического синтеза Филиала НИЦ «Курчатовский Институт» - ПИЯФ - ИХС

Шилова Ольга Алексеевна

Подпись О.А. Шиловой заверяю

Учёный секретарь
НИЦ «Курчатовский институт» - ПИЯФ,
кандидат физико-математических наук



С.И. Воробьев
Vorobyev_SI@pnpi.nrcki.ru

Контакты ведущей организации:

ФГБУ «Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова
Национального исследовательского центра «Курчатовский институт».
188300, Ленинградская область, г. Гатчина, мкр. Орлова роща, д. 1.
Тел.: +7 (81371) 460-25, E-mail: dir@pnpi.nrcki.ru

Филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова Национального исследовательского центра «Курчатовский Институт» - Институт химии силикатов им. И.В. Гребенщикова.

199034, г. Санкт-Петербург, наб. Макарова, д. 2.
Тел.: +7(812) 328-07-02, Веб-сайт: <http://www.iscras.ru/>, E-mail: ichs@pnpi.nrcki.ru