

ОТЗЫВ

члена диссертационного совета Лебедева Василия Тимофеевича на диссертацию Почкаевой Евгении Игоревны на тему «Синтез, идентификация и физико-химические свойства аддукта фуллерена C_{60} с L-аргинином», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по научной специальности 1.4.15. Химия твердого тела.

Значение фуллеренов для современной медицины в перспективе представляется значительным и работы в направлении синтеза растворимых в водных (биологических) средах развиваются интенсивно в мировой науке по ряду направлений. Фуллерены привлекательны не только как наиболее активные ловушки свободных радикалов, например, в роли эффективных радиопротекторов, ингибиторов размножения злокачественных клеток и др. Фуллерены в качестве фотосенсибилизаторов с предельно высоким квантовым выходом по синглетному кислороду и могут стать новыми перспективными препаратами в тераностике, а также в лазерной и рентгеновской фотодинамической терапии благодаря многообразию способов модификации фуллеренов - синтезу эндо- и экзопроизводных, использованию модификаторов - магнитных атомов 4f и 3d элементов, гидрофильных функциональных групп и биомолекул, полимеров и люминофоров. В этих аспектах исследования активно развивается в России, и представленная к защите диссертация - крупный вклад в данное научное направление, поскольку результаты важны для медицинской науки и практики и выполнены в интересах Министерства здравоохранения Российской Федерации по Гос. заданию «Разработка радиопротектора на основе водорастворимых форм наноуглерода, модифицированных L-аминокислотами».

Квалификационная работа Почкаевой Е.И. по специальности «Химия твердого тела» - законченное исследование, имеющее высокую научно-практическую значимость не только по содержанию результатов (положений, вынесенных на защиту), но в отношении дальнейших применений развитых методов синтеза новых классов биологически активных производных

фуллеренов для молекулярной медицины в связи с глобальными проблемами адаптации патогенов к серийным антибиотикам, появлением и распространением ранее неизвестных инфекций. Диссертация по выбранной специальности далеко вышла за её рамки и выросла в междисциплинарное исследование, т.к. опирается на методы физики и химии конденсированного состояния, молекулярной физики, методологии синтеза и модификации углеродных наноструктур, современные микробиологические подходы, что позволит разработать новые лекарственные препараты на базе полученных аддуктов фуллеренов.

Соискатель основательно подошел к постановке цели и задач диссертации, выбору способов их решения, изучив мировой опыт, о чем свидетельствует достаточно полный обзор научной литературы в Гл.1 (130 источников) с анализом тенденций развития синтеза, физико-химических и биомедицинских исследований фуллеренов и производных. Не случайно в качестве модификатора фуллеренов выбрана одна из аминокислот (L-аргинин), что позволило создать не токсичный биологически совместимый аддукт фуллерена.

Из содержания Гл.2 видно, что автор в комплексе освоил и детально отработал необходимые экспериментальные методы.

Как показано в Гл.3, это позволило успешно провести синтез и надежную идентификацию аддукта фуллерена C_{60} с L-аргинином, изучить термодинамические и физико-химические свойства аддукта, оценить его биосовместимость, антирадикальную и биологическую активность, цито(гено)токсичность. Полученные результаты элементного анализа, ИК- и ЯМР спектроскопии, высокоэффективной жидкостной хроматографии, термогравиметрического анализа, измерений термодинамических характеристик, плотности, вязкости, рефракции водных растворов, размеров и ζ -потенциалов частиц, растворимости аддукта не оставляют сомнений в достижении цели диссертации – получения и аттестации биосовместимого биологически активного аддукта C_{60} с L-аргинином.

Выводы работы детально и убедительно обоснованы, опираются на тщательно выполненные эксперименты с развернутым теоретическим анализом. К достижениям работы следует отнести

- весьма высокий выход получаемых продуктов синтеза,
- достигнутое глубокое понимание механизма присоединения молекул L-аргинина в поверхности фуллерена с учетом sp^2 гибридизации углерода,
- выявленные термодинамические и кинетические закономерности упорядочения полученных молекулярных гетероструктур в растворах,
- доказательства биосовместимости аддукта, не проявляющего цито(гено)токсичности, но в то же время обладающего значительной антирадикальной активностью.

Результаты диссертации полностью опубликованы в 4-х статьях (3 в журналах первого квартала), прошли апробацию на 10 международных конференциях. Личный вклад автора является преобладающим и прослеживается на всех этапах работы от планирования и выполнения экспериментов, до обработки, представления и опубликования результатов. Это видно по содержанию и стилю диссертации, написанной ясным научным языком с четкими формулировками результатов и выводов при надлежащем высоком качестве оформления графического материала и текста.

Рукопись практически не содержит опечаток и стилистических неточностей.

Как и всякое крупное исследование, данная работа имеет некоторые незначительные недостатки, не снижающие её высокого научного уровня, не влияющие на финальные результаты, выводы и общее соответствие работы квалификационным требованиям:

1. Было бы полезно подробнее привести данные динамического рассеяния света в виде распределений частиц по размерам в зависимости от pH, что важно для биомедицинских применений.

2. Хотелось бы иметь пояснения, насколько прививка модификатора отразилась на фотодинамических свойствах фуллерена C₆₀, который в чистом виде имеет 96 % квантовый выход при генерации синглетного кислорода.
3. Чем определялся выбор межфазного катализатора при синтезе аддуктов? Почему именно метанол?
4. В воде установлена довольно высокая растворимость полученного аддукта, но фактически образуются коллоиды с довольно крупными частицами. Возможно ли получение молекулярных растворов и при каких условиях, что важно для применений?
5. Какие именно связи на углеродном каркасе C₆₀ наиболее задействованы при образовании аддукта? Присоединение 8 молекул, по-видимому, означает, что эти связи могут быть разного типа.
6. Было бы полезно привести для сравнения на Рис.5б данные термогравиметрического анализа не только для аддукта, но и для фуллерена и L-аргинина по отдельности.
7. Хорошее соответствие между расчётными и экспериментальными данными для двух изомеров аддукта C₆₀с L-аргинином с равномерным (Рис. 58а) и экваториальным («Saturn-like») (Рис. 58б) распределением функциональных групп не позволяет сделать заключения о том, как распределены функциональные группы на поверхности фуллерена. Было бы полезно сравнить экспериментальные и расчетные рамановские спектры, чтобы ответить на этот вопрос.
8. В водных растворах при низких концентрациях аддукта парциальные молярные объёмы отрицательны и принимают высокие по модулю значения (Рис. 62), т.е. малые количества аддукта C₆₀с L-аргинином вызывают уплотнение (структурирование) растворов. Чем это объясняется, и как соотносится с данными для других гидрофильных производных фуллеренов, например, фуллеренолов?

Пп.1-8 носят характер вопросов и пожеланий и не снижают общую высокую оценку диссертации.

Диссертация Почкаевой Евгении Игоревнына тему: «Синтез, идентификация и физико-химические свойства аддукта фуллерена C_{60} с L-аргинином» соответствует основным требованиям, установленным Приказом от 19.11.2021 № 11181/1 «О порядке присуждения ученых степеней в Санкт-Петербургском государственном университете», соискатель Почкаева Евгения Игоревна заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по научной специальности 1.4.15. Химия твердого тела. Нарушения пунктов 9 и 11 указанного Порядка в диссертации не обнаружены.

Член диссертационного совета

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

Лебедев Василий Тимофеевич

Дата 09.01.2025

Подпись руки Лебедева В.Т.
ЗАВЕРЯЮ
начальник отдела кадров Зиновьева А.Н.
09.01.2025