

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

на диссертационную работу Рудаковской Полины Григорьевны на тему: «НОВЫЕ БИФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОРГАНИЧЕСКИЕ ЛИГАНДЫ ДЛЯ МОДИФИКАЦИИ НАНОЧАСТИЦ ЗОЛОТА И МАГНЕТИТА И ГИБРИДНЫЕ МАТЕРИАЛЫ НА ИХ ОСНОВЕ: СИНТЕЗ, СВОЙСТВА, ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальностям 02.00.03 – органическая химия и 05.16.08 – нанотехнологии и наноматериалы

В настоящее время интенсивно развивается новое направление медицины - тераностика, которое совмещает в одном объекте функции терапии и диагностики. Концепция тераностики впервые была сформулирована Ричардом Фейнманом в 1959 году [R. P. Feynmann, There is Plenty of Room at the Bottom, Caltech Engineering of Science, Volume 23(5), 1960, p.22-36 (<http://calteches.library.caltech.edu/47/3/ES.23.5.1960.0.pdf>)]. Биомедицинское применение таких объектов предъявляет целый ряд требований к ним, а именно: 1) реализация химической или физической адресации; 2) возможность визуализации для изучения биораспределения; 3) обеспечение дистанционной активации терапевтической функции (запуск фотодинамического эффекта, контролируемое высвобождение биоактивных веществ, запуск или ускорение ферментативных реакций).

Для решения указанных задач автор диссертации предложил использовать интересную комбинацию наночастиц магнетита и золотой оболочки, с дальнейшей модификацией поверхности оболочки или наночастиц органическими соединениями, в том числе содержащими фотодинамические красители. Необходимо отметить, что решение задачи химической адресации связано с наличием вектора для адресной доставки с одновременной его защитой от ферментной биodeградации в живых системах (ферментная биodeградация вектора всегда сопровождается «корона» эффектом, который и определяет характер биораспределения наночастиц [W.G. Kreyling, A.M. Abdelmonem, Z. Ali, F. Alves, M. Geiser, N.Haberl, R. Hartmann, S. Hirn, D.J.de

Aberasturi, K. Kantner, G.Khadem-Saba, J.-M. Montenegro, J.Rejman, T. Rojo, I.R.de Larramendi, R.Ufartes, A. Wenk, W.J. Parak, In vivo integrity of polymer-coated gold nanoparticles, Nature Nanotechnology, DOI: 10.1038/NNANO.2015.111]). Ограничения физической адресации, реализуемой, например, за счет градиента магнитного поля, связаны в случае отдельной магнитной наночастицы со значительными величинами магнитных полей, необходимых для её перемещения. Величины этих полей существенно превосходят значения, разрешенные к применению в медицине.

Выбор оптимальных наночастиц, на основе которых возможно создавать такие объекты, требует проведения системных исследований, позволяющих оптимизировать синтез и параметры наночастиц, характеризующие их МРТ контрастирующие свойства и возможности дополнительной функционализации поверхности фотодинамическими красителями или другими органическими молекулами, которые могут быть использованы для реализации химической адресации. В связи с этим *постановка задачи* диссертационной работы П.Г. Рудаковской *обоснована*, а ее тема, несомненно, *актуальна* и важна и для создания объектов тераностики нового поколения, отличающиеся от предыдущих прежде всего большим количеством реализуемых функций и воздействий для получения терапевтического эффекта.

Выполненная работа представляет собой системное исследование, в котором ставится и решается важная задача современной органической химии – синтез органических молекул заданной структуры и нанотехнологии и наноматериалов – синтез гибридных неорганических наноструктур.

Основные результаты, полученные автором и имеющие принципиальную научную новизну, состоят в следующем:

1. Разработаны и оптимизированы методы получения новых органических бифункциональных ауорофильных лигандов: серосодержащих производных аминокислот, пептидов, ПСМА-вектора, N-аминобактериопурпуринимида;

2. Разработана новая твердофазная методика получения производных пептидов, содержащих в своем составе липоевую кислоту и биотин. Предложен метод ацилирования этилового эфира биотина по атому азота;

3. Оптимизированы методы получения и изучены физико-химические свойства НЧ золота различного размера (2 -100 нм) и НЧ магнетита различной формы и размера (4 - 50 нм) с узким распределением по размерам. Предложена и оптимизирована методика стабилизации наночастиц магнетита в водном растворе путем функционализации НЧ производными полиэтиленгликоля. Изучена T2-релаксивность функционализированных наночастиц магнетита;

4. Разработаны и оптимизированы методы синтеза, очистки и концентрирования НЧ магнетит-золото типа «ядро-оболочка». Изучены физико-химические и биологические свойства частиц $Fe_3O_4@Au$; обнаружено, что золотая оболочка НЧ $Fe_3O_4@Au$ не оказывает влияния на их магнитные свойства. Осуществлена функционализация поверхности НЧ $Fe_3O_4@Au$ серосодержащими лигандами, а также ферментом химотрипсином. Обнаружен эффект замедления ферментативной реакции с участием иммобилизованного химотрипсина под действием переменного низкочастотного магнитного поля;

5. Получены новые материалы на основе НЧ: сорбенты для хиральной ВЭЖХ на основе неорганических матриц, НЧ золота и органических лигандов; материал для ФДТ на основе НЧ золота и ФС.

Созданные мультифункциональные объекты в совокупности с подробными протоколами синтеза, как неорганических частиц, так и органических молекул, используемых для модификации поверхности наночастиц и их применения в качестве объектов тераностики, определяют **практическую значимость** данной работы. Работа была поддержана грантами

РФФИ и Фонда Бортника. Высокую практическую значимость работы также доказывает наличие трех патентов.

Комплексный, системный и многоплановый подход к решению поставленных задач, широкий спектр современных методов исследования, а также соответствие результатов, полученных разными методами, являются основой *высокой степени обоснованности и достоверности полученных автором научных положений, выводов, рекомендаций и новизны результатов.*

Диссертация состоит из введения, литературного обзора, 5 глав экспериментальной части, общих выводов и списка цитируемой литературы. Материал изложен на 185 страницах машинописного текста, содержит 99 рисунков и 25 таблиц, в списке цитируемой литературы 222 наименования. Все 5 глав диссертации и приложение написаны логично, ясно, хорошим языком, содержат постановку задачи, лаконичные заключения.

Обзор литературы отличается системностью анализа литературных данных, их критическим обсуждением и постановкой задач исследования.

Замечания и вопросы, которые можно сделать по данной работе не носят принципиального характера и могут быть квалифицированы как пожелания.

1) Стр.61, Автор пишет: «Однако в последние два десятилетия все большее распространение получают новые методы, среди которых следует отметить фотодинамическую терапию (ФДТ), которая является результатом комбинированного действия трех нетоксичных факторов – фотосенсибилизатора, света и кислорода [176,177,178].» По моему мнению, и сам сенсбилизатор, и освещение, и кислород могут быть токсичными и для клеток и для тканей, все зависит от параметров и условий воздействий. Например, в случае освещения, токсичность в отношении клеток будет определяться длиной волны и плотностью мощности излучения и т.д.

2) Стр.73, рис.8. более корректное название в подписи к рисунку— спектры экстинкции, и соответственно не совсем корректно названа и ось ординат.

3) Стр.96. В работе представлены следующие результаты: «рост температуры кипения (286, 298, 315°C) приводит к увеличению размера частиц». К сожалению, в работе отсутствует объяснение наблюдаемой зависимости размера наночастиц от температуры синтеза.

4) Для биомедицинского применения очень важным является стабильность образцов во времени. Из текста работы не ясно, проводились ли исследования стабильности контрастирующих свойств наночастиц магнетита от времени.

4) Стр. 108. Автор работы приводит данные для радиуса наночастиц в следующем формате: $19,6 \pm 6,8$ нм и $22,6 \pm 3,2$ нм, с учетом погрешности определения радиуса наночастиц, более корректной являются следующая запись: 20 ± 7 нм и 23 ± 3 нм.

5) стр.87. Приводятся данные ζ -потенциала частиц без указания абсолютной погрешности.

Замечания по оформлению:

1. Часть рисунков содержат подписи на английском языке, например рис.3 (стр.11), рис.28 (стр.25), рис.34 (стр.45), рис.35 (стр.46), рис.36 (стр.48), рис.8 (стр.73), рис.20 (стр.87).

2. Ряд сокращений используется без расшифровки

Предложенные в работе методы, подходы, а также полученные результаты могут быть использованы при чтении лекций и в научно-исследовательской работе в Московском, Нижегородском,

Саратовском, Казанском, Томском государственных университетах, Российском химико-технологическом университете им. Д. И. Менделеева, Санкт-Петербургском и Томском политехническом институте, Московском физико-техническом институте, Институте биорганической химии им. академиков Шемякина и Овчинникова, Национальном медицинском исследовательском радиологическом центре Министерства здравоохранения РФ, а также других научных и отраслевых учреждениях, деятельность которых связана с использованием наночастиц в биомедицине.

Содержание диссертации полностью отражено в автореферате и соответствует указанным специальностям. Автореферат дает полное представление о вкладе автора, новизне и значимости результатов. Основные результаты работы изложены в 9 статьях (из списка ВАК и/или WOS), 28 тезисах докладов, 3 патентах. Хочется отметить наличие у автора диссертации публикации в международном журнале *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces* (импакт фактор 4.152), которая показывает уровень работы, актуальность и признание ее результатов мировым научным сообществом. Работа прошла хорошую апробацию на международных и всероссийских конференциях.

Исходя из вышеизложенного, считаю, что диссертация Рудаковской Полины Григорьевны на тему: «**НОВЫЕ БИФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОРГАНИЧЕСКИЕ ЛИГАНДЫ ДЛЯ МОДИФИКАЦИИ НАНОЧАСТИЦ ЗОЛОТА И МАГНЕТИТА И ГИБРИДНЫЕ МАТЕРИАЛЫ НА ИХ ОСНОВЕ: СИНТЕЗ, СВОЙСТВА, ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ**», по актуальности решаемых задач и совокупности полученных научных результатов, научной новизне и значимости основных положений и выводов, свидетельствующих о личном вкладе автора, имеет важное значение для расширения фундаментальных знаний в органической химии, нанотехнологиях и наноматериалах, а также их практического применения в биомедицине. Диссертационная работа

соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней» от 24 сентября 2013 г. №842, а ее автор – Рудаковская Полина Григорьевна заслуживает присуждения ей ученой степени кандидата химических наук по специальностям 02.00.03 – органическая химия и 05.16.08 – нанотехнологии и наноматериалы

Профессор кафедры физики полупроводников факультета нано- и биомедицинских технологий ФГБОУ ВО "Саратовский национальный исследовательский государственный университет им. Н.Г. Чернышевского", доктор химических наук, доцент Горин Дмитрий Александрович
Почтовый адрес: 410012, г. Саратов, СГУ, ул. Астраханская, 83
Телефон: +7 (8452)511181
Электронная почта: gorinda@mail.ru



В диссертационный совет Д 501.001.97
при Федеральном государственном бюджетном
образовательном учреждении высшего
образования «Московский государственный
университет имени М.В. Ломоносова»
от Горина Дмитрия Александровича

Настоящим даю согласие выступить официальным оппонентом на защите диссертации Рудаковской Полины Григорьевны на тему: «Новые бифункциональные органические лиганды для модификации наночастиц золота и магнетита и гибридные материалы на их основе: синтез, свойства, возможности применения», представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальностям 02.00.03 – органическая химия, 05.16.08 – нанотехнологии и наноматериалы.

О себе сообщаю следующие сведения:

1. Горин Дмитрий Александрович, гражданин РФ.
2. Доктор химических наук (02.00.04 – физическая химия), доцент (ученое звание), профессор кафедры физики полупроводников факультета нано- и биомедицинских технологий (должность по основной работе), зам. директора образовательно-научного института наноструктур и биосистем (по совместительству)
3. Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Саратовский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского»
4. Адрес места работы: 410012, г. Саратов, ул. Астраханская, 83, +7 (8452) 26 - 16 – 96, gorinda@mail.ru. <http://www.sgu.ru/>
5. Основные работы по профилю оппонируемой диссертации:
 1. S.V. German, N.A. Navolokin, N.R. Kuznetsova, V.V. Zuev, O.A. Inozemtseva, A.A. Anis'kov, E.K. Volkova, A.B. Bucharskaya, G.N. Maslyakova, R.F. Fakhrullin, G.S. Terentyuk, E.L. Vodovozova, D.A. Gorin, Liposomes loaded with hydrophilic magnetite nanoparticles: Preparation and application as contrast agents for magnetic resonance imaging // Colloids and Surfaces B: Biointerfaces 135 (2015) 109–115
 2. A. Sergeeva, R. Sergeev, E. Lengert, A. Zakharevich, B. Parakhonskiy, D. Gorin, S. Sergeev, D. Volodkin, Composite Magnetite and Protein Containing CaCO₃ Crystals. External Manipulation and Vaterite → Calcite Recrystallization-Mediated Release Performance, ACS Appl. Mater. Interfaces, 2015, 7 (38), pp 21315–21325
 3. M. V. Lomova, A.I. Brichkina, M.V. Kiryukhin, E. N. Vasina, A. M. Pavlov, D. A. Gorin, G.B. Sukhorukov, M. N. Antipina, Multilayer Capsules of Bovine Serum Albumin and Tannic Acid for Controlled Release by Enzymatic Degradation // ACS Appl. Mater. Interfaces, 2015, 7, 11732–11740

4. О.А. Иноземцева, Ю.Е. Сальковский, А.Н.Северюхина, И.В. Видяшева, Н.В. Петрова, Х.А. Метвалли, И.Ю. Стецюра, Д.А. Горин, Электроформование функциональных материалов для биомедицины и тканевой инженерии // Успехи химии, 2015, 84(3), 251-274
5. A. Yashchenok , A. Masic, D. Gorin, O. Inozemtseva, B. S. Shim, N. Kotov, A. Skirtach, H. Moehwald, Optical Heating and Temperature Determination of Core–Shell Gold Nanoparticles and Single-Walled Carbon Nanotube Microparticles, Small, 2015, Vol 11, 18, 2015, pp 1320–1327
6. S.V. German, O.A. Inozemtseva, A.V. Markin, Kh. Metvalli, G.B. Khomutov, D.A. Gorin, Synthesis of Magnetite Hydrosols in Inert Atmosphere, Colloid Journal, 2013, Vol. 75, No. 4, pp. 483–486
7. S. V. German, O. A. Inozemtseva, N. A. Navolokin, E. E. Pudovkina, V. V. Zuev, E. K. Volkova, A. B. Bucharskaya, S. N. Pleskova, G. N. Maslyakova, D. A. Gorin, Synthesis of Magnetite Hydrosols and Assessment of Their Impact on Living Systems at the Cellular and Tissue Levels Using MRI and Morphological Investigation // Nanotechnology in Russia, Vol.8, Nos. 7– 8, pp. 573 - 580, 2013.
8. D. Voronin, D. Borisova, V. Belova, D.A. Gorin and D.G. Shchukin. Effect of surface functionalization of metal wire on electrophysical properties of inductive elements, Langmuir 2012, 28, 12275–12281
9. Kolesnikova T.A., Akchurin Ga.G., Portnov S.A., Khomutov G.B., Akchurin Ge.G., Naumova O.G., Sukhorukov G.B., Gorin D.A. Visualization of magnetic microcapsules in liquid by optical coherent tomography and control of their arrangement via external magnetic field, Laser Physics Letters, 2012, 9, No. 9, 643–648
10. Ilker Dincer, Onur Tozkoparan, Sergey V.German, Alexey V. Markin, Oguz Yildirim, Gennady B. Khomutov, Dmitry A. Gorin, Sergey B. Wenig and Yalcin Elerman. Effect of layer number on the magnetic properties of iron oxide nanoparticle/polyelectrolyte LbL assemblies, Journal of Magnetism and Magnetic Materials 2012, 324, 2958–2963

Профессор кафедры физики полупроводников факультета нано- и биомедицинских технологий, д.х.н., доцент Горин Д.А.

