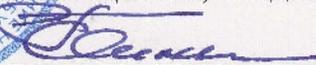




УТВЕРЖДАЮ

Директор института органической и
физической химии им. А. Е. Арбузова
КазНЦ РАН, академик РАН

 Синяшин О. Г.

«05» февраля 2016г.

Отзыв ведущей организации

на диссертационную работу Рудаковской П.Г. «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, 05.16.08 – нанотехнологии и наноматериалы.

Актуальность и перспективность работ, связанных с разработкой новых материалов на основе наночастиц, функционализированных органическими мультифункциональными лигандами, не вызывает сомнений как с точки зрения фундаментальной науки, так и с точки зрения поиска новых потенциальных препаратов для биомедицинского применения (терапии и диагностики). Объектами исследований в рассматриваемой диссертационной работе являются наночастицы магнетита и наночастицы золота, функционализированные бифункциональными органическими лигандами. В работе поставлено и решено несколько задач: синтез органических лигандов, имеющих в своем составе аминокислоты, пептиды, биотин, ПСМА-векторный лиганд, фотосенсибилизатор; синтез и исследование трех типов наночастиц – наночастицы золота, магнетита и магнетит-золото типа ядро-оболочка; получение новых материалов на основе наночастиц и органических молекул. В ходе решения поставленных задач были разработаны и оптимизированы органические и неорганические

методики, а также получены новые наноматериалы и показана их потенциальная перспективность для биомедицинского применения. Таким образом, работа является актуальной и перспективной как в теоретическом, так и в практическом плане.

Структура работы и основные результаты.

Диссертационная работа построена традиционно. Она состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части и списка литературы, в котором приведено 222 источника. Материал изложен на 185 страницах, содержит 99 рисунков и 25 таблиц.

В выполненном Рудаковской П.Г. обзоре литературы представлено две основные части. Первая часть литературного обзора посвящена различным типам органических лигандов на основе аминокислот и пептидов, их синтезу и применению для адресной доставки лекарственных препаратов и терапии.

Во второй части систематизированы методы синтеза наночастиц магнетит-золото, имеющих различную структуру, а также рассмотрены возможности биомедицинского применения наночастиц магнетита. Автор подробно рассматривает существующие подходы к синтезу, а также преимущества и недостатки литературных методов. Автор подчеркивает проблему отсутствия методов очистки наночастиц магнетит-золото от примесей исходных наночастиц магнетита, а также подробно останавливается на существующих методах функционализации поверхности наночастиц. В работе рассмотрены различные варианты применения наночастиц магнетита в биологии и медицине: в качестве контрастных агентов для МРТ диагностики, материалов для адресной доставки лекарственных препаратов, терапии методом магнитной гипертермии, а также исследование влияния переменного магнитного поля на ферменты иммобилизованные на поверхности наночастиц магнетита. Последний вариант применения является новым и перспективным для осуществления контроля над биохимическими реакциями. Автором проведено

систематическое исследование токсичности существующих материалов на основе наночастиц. Аргументированным следствием анализа литературных данных является перспективность исследования методов получения и физико-химических и биологических свойств материалов на основе наночастиц, модифицированных бифункциональными органическими лигандами.

Основная часть (Обсуждение результатов) состоит из 2-х основных частей: Синтез бифункциональных органических лигандов; Синтез наночастиц золота и магнетита, исследование их физико-химических свойств и получение материалов на их основе.

В первой части осуществлен синтез бифункциональных органических лигандов для адсорбции на поверхности наночастиц. В качестве активных групп в структуру лигандов были введены аминокислоты, пептиды, биотин, ПСМА-вектор и производное бактериохлорина *a*. В ходе работы были оптимизированы известные литературные методики, а также разработаны новые методы синтеза. Так, автором предложена новая методика синтеза производных биотина и липоевой кислоты на твердой фазе с использованием модифицированной Fmoc-стратегии. В ходе работы разработана новая методика ацилирования биотина по атому азота хлорангидридами аминокислот. Таким образом, в ходе первой части работы получено более 40 новых соединений.

Вторая часть работы состоит из трех частей разделенных по типу наночастиц: золото, магнетит, магнетит-золото типа ядро-оболочка. В каждой части рассматриваются различные подходы к синтезу наночастиц, разработка и оптимизация методик; исследование физико-химических свойств; использование наночастиц для получения наноматериалов и исследования свойств последних.

В случае наночастиц золота были получены новые материалы носители для высокоэффективной жидкостной хроматографии, в том числе хиральные селекторы. Применение наночастиц золота с иммобилизованным на них

фотосенсибилизатором открыло новые возможности для повышения результативности фотодинамической терапии.

Второй тип наночастиц – магнетит, имеющий различную морфологию. Было использовано несколько различных подходов к синтезу наночастиц магнетита, получено и охарактеризовано 15 образцов наночастиц. Автором предложена методика стабилизации наночастиц магнетита силансодержащими органическими лигандами с целью достижения коллоидной стабильности растворов, а также снижения токсичности, что наглядно продемонстрировано в работе.

Последняя часть работы посвящена третьему типу наночастиц – наночастицы магнетит-золото типа ядро-оболочка. Автор продемонстрировал методику получения, очистки и функционализации наночастиц. Получение наночастиц типа ядро-оболочка позволило совместить магнитные свойства магнетита и функциональность и биосовместимость золота, что и продемонстрировано в работе. Также, в заключительной части рассмотрено влияние переменного магнитного поля на химотрипсин иммобилизованный на поверхности наночастиц магнетит-золото.

Широкий ряд используемых физико-химических методов исследования как органических молекул в первой части работы, так и неорганических материалов свидетельствует о **достоверности полученных в диссертации результатов и выводов.**

Работа прошла **хорошую апробацию.** Результаты работы изложены на 28 российских и международных конференциях и опубликованы в 9 статьях в журналах перечня ВАК и Web of science.

Научная новизна и значимость работы.

В ходе работы получены новые бифункциональные органические лиганды, а также новые материалы на основе наночастиц золота и магнетита – девятнадцать образцов для различного биомедицинского применения

(адресная доставка, МРТ-диагностика, сепарационные материалы и материалы для фотодинамической терапии).

Предложены новые твердофазные подходы к синтезу производных липоевой кислоты и биотина. Разработана новая методика ацилирования биотина хлорангидридами аминокислот.

Следует отметить, что в работе оптимизирована методика получения наночастиц магнетит-золото, а также предложены две новые методики очистки наночастиц магнетит-золото типа ядро-оболочка.

Таким образом, научная новизна выполненных исследований и научная ценность полученных результатов не вызывают сомнения и однозначно свидетельствуют о высоком уровне выполненной диссертационной работы.

Практическая значимость работы заключается в разработке новых и оптимизации методик синтеза бифункциональных органических лигандов и получении новых материалов:

- сорбентов для высокоэффективной жидкостной хроматографии на основе силикагеля, покрытого наночастицами золота, модифицированными органическими лигандами;

- потенциальных контрастных агентов для МРТ-диагностики на основе наночастиц магнетита и магнетит-золото; показана низкая токсичность рассматриваемых материалов и высокая релаксивность;

- материала для фотодинамической терапии на основе наночастиц золото, модифицированных производным аминокислотыридинимида;

- материала для изучения влияния переменного низкочастотного магнитного поля на фермент иммобилизованный на поверхности наночастиц; в ходе работы изучено влияние поля на химотрипсин адсорбированный на наночастицах магнетит-золото.

Автореферат и публикации полностью отражают содержание диссертации, соответствующей паспортам научных специальностей 02.00.03 – органическая химия, 05.16.08 – нанотехнологии и наноматериалы.

Работа Рудаковской П.Г. хорошо структурирована, лаконично изложена, аккуратно оформлена, хотя и встречаются некоторые неудачные выражения и опечатки.

Замечания.

Несмотря на высокую оценку диссертационной работы, мы считаем необходимым сделать следующие замечания:

1. В первой части обсуждения результатов в пункте 2.1.6 автором не приводится сравнение, обсуждение достоинств и недостатков разработанной в работе методики ацилирования биотина и описанных ранее в литературе, что несколько осложняет понимание перспектив использования этой методики.

2. В разделе экспериментальная часть диссертационной работы для соединения 48 авторы приводят только значение точной массы. Возникает вопрос, имеет ли дело автор с индивидуальным соединением, или нужно было бы специально указать наличие других олигомеров и оценить их количество для установления выхода продукта 48.

3. В экспериментальной части (стр. 132) диссертант указал, что спектры ЯМР ^1H всех синтезированных соединений были зарегистрированы на приборе «Bruker Avance» с рабочей частотой 400 МГц. Однако, при описании данных ЯМР ^1H спектроскопии некоторых соединений автор приводит другие частотные характеристики прибора: соед. 9 (стр. 136), соед. 11 (стр. 137) – 500 МГц; соед. 44 (стр.150) – 300 МГц.

4. Проведен детальный анализ железо-оксидных наночастиц всеми необходимыми методами, но в работе не выявлена корреляция между релаксивностью гидрофилизированных наночастиц и фазовым составом железо-оксидных ядер и их намагниченностью.

5. Все спектральные данные должны сопровождаться информацией о концентрациях. Концентрации не указаны ни в одном из приведенных в диссертации спектрах.

6. При оценке агрегативного поведения функционализированных и нефункционализированных железо-оксидных наночастиц нельзя ограничиваться одной концентрацией. В таблице 13 и в ее заглавии вообще не приведены концентрации, при которых проводился анализ. При анализе коллоидных характеристик железо-оксидных дисперсий важную роль играет пробоподготовка, информация о которой отсутствует.

7. В диссертации встречаются совсем непонятные выражения. В подписи к рис.26 на стр. 93 указана «водно-кремоформная дисперсия». На стр. 95 биологические свойства полученных гибридных наночастиц описываются фразой: «тропность к опухоли за счет неспецифического таргетинга, реализуемого путем экстравазации НЧ, нагруженных пигментом, из дефектных сосудов опухоли».

Однако, эти замечания не снижают высокой теоретической и практической значимости этой большой и интересной диссертационной работы.

С результатами работы следует ознакомить следующие научные учреждения и ВУЗы, работающие в области органического синтеза и синтеза наночастиц и наноматериалов для биомедицинского применения – Московский, Санкт-Петербургский, Владимирский, Саратовский, Казанский государственные университеты, Институт общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова РАН, Институт органической химии РАН им. Н.Д. Зелинского, Институт Элементоорганических Соединений им. А. Н. Несмеянова РАН, Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова КНЦ РАН, Российский химико-технологический университет им. Д.И.Менделеева.

Заключение.

На основании изложенного выше можно сделать заключение, что по своей актуальности, новизне, объему и достигнутым результатам диссертационная работа Рудаковской П.Г. «Новые бифункциональные органические лиганды для модификации наночастиц золота и магнетита и

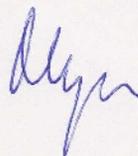
гибридные материалы на их основе: синтез, свойства, возможности применения» представляет собой научно-квалификационную работу, выполненную на высоком уровне, и соответствует требованиям п.9 <Положения о порядке присуждения ученых степеней> утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г., №842, а ее автор Рудаковская Полина Григорьевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальностям 02.00.03 – органическая химия, 05.16.08 – нанотехнологии и наноматериалы.

Настоящий отзыв обсужден и утвержден на заседании научного семинара лаборатории элементоорганического синтеза (протокол № 1 от 02 февраля 2016 г.).

Заведующая лабораторией физико-химии супрамолекулярных систем
ИОФХ им. А.Е.Арбузова КазНЦ РАН,

доктор химических наук,
420088, г.Казань, ул.Арбузова, 8
e-mail: asiya@iopsc.ru
(843)273-45-73 (раб.)

Мустафина Асия Рафаэлевна



Заведующий лабораторией элементоорганического синтеза

ИОФХ им. А.Е.Арбузова КазНЦ РАН,

доктор химических наук, профессор
420088, г.Казань, ул.Арбузова, 8
e-mail: burilov@iopsc.ru
(843)272-73-24 (раб.), 89274196269 (моб.),

Бурилов Александр Романович





ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ
БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ
ИНСТИТУТ ОРГАНИЧЕСКОЙ И ФИЗИЧЕСКОЙ
ХИМИИ им. А.Е. АРБУЗОВА
КАЗАНСКОГО НАУЧНОГО ЦЕНТРА
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК
(ИОФХ им. А.Е. Арбузова КазНЦ РАН)

ул. Академика Арбузова, 8, г. Казань, 420088
тел. (843) 273-93-65, факс (843) 273-22-53
e-mail: arbuzov@iopc.ru
ОКПО 02700055 ОГРН 1021603622314
ИНН/КПП 1660012131/166001001

14.12.2015 № 17342/05-10-651

на № _____ от _____

Председателю диссертационного
совета Д 501.001.97, созданного
на базе
Федерального государственного
бюджетного образовательного
учреждения высшего образования
«Московский государственный
университет имени М.В.
Ломоносова»,
доктору химических наук,
профессору
Караханову Эдуарду
Аветисовичу

Глубокоуважаемый Эдуард Аветисович!

Подтверждаю согласие на назначение Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института органической и физической химии имени А. Е. Арбузова Казанского научного центра Российской академии наук ведущей организацией по 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.

Сведения, необходимые для внесения информации о ведущей организации в автореферат диссертации Рудаковской П.Г. и для размещения на сайте МГУ имени М.В. Ломоносова прилагаются.

Директор
ИОФХ им. А.Е. Арбузова КазНЦ РАН,
академик РАН



О.Г. Синяшин

Сведения о ведущей организации

1. Полное и сокращённое наименование организации:
Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт органической и физической химии имени А. Е. Арбузова Казанского научного центра Российской академии наук (ИОФХ им. А.Е. Арбузова КазНЦ РАН)

2. Место нахождения – г. Казань.

3. Почтовый адрес: Россия, Республика Татарстан, 420088, г. Казань, ул. Академика Арбузова, дом 8. тел.: (843) 273-93-65 факс: (843) 273-18-72, 273-22-53. e-mail: arbuzov@iorc.ru. веб-сайт: www.iorc.ru.

4. Список публикаций работников по теме диссертации за последние 5 лет:

1. Stepanov A., Burilov V., Pinusa M., Mustafina A., Rummelic M.H., Mendez R.G., Amirov R., Lukashenko S., Zvereva E., Katsuba S., Elistratova J., Nizameev I., Kadirov M., Zairov R. Water transverse relaxation rates in aqueous dispersions of superparamagnetic iron oxide nanoclusters with diverse hydrophilic coating // *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*. – 2014. – V. 443. – P. 450 – 458.

2. Fedorenko S., Jilkin M., Nastapova N., Yanilkin V., Bochkova O., Burilov V., Nizameev I., Nasretdinova G., Kadirov M., Mustafina A., Budnikova Y. Surface decoration of silica nanoparticles by Pd(0) deposition for catalytic application in aqueous solutions // *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*. – 2015. – V. 486. – Volume 486. – P. 185–191.

3. Mukhametshina A.R., Fedorenko S.V., Zueva I.V., Petrov K.A., Masson P., Nizameev I.R., Mustafina A.R., Sinyashin O.G. Luminescent silica nanoparticles for sensing acetylcholinesterase-catalyzed hydrolysis of acetylcholine // *Biosens Bioelectron*. – 2016. – V. 15. – № 77. – P. 871-8.

4. Zakharova L.Y., Semenov V.E., Voronin M., Valeeva F.G., Ibragimova A.R., Giniatullin R.K. Nanoreactors based on amphiphilic uracilophanes: the self-organization and the reactivity study. // *J. Phys. Chem. Section B*. – 2007. – V. 111. – P. 14152-14162.

5. Фаттахов С.Г., Шулаева М.М., Губайдуллин А.Т., Литвинов И.А., Нафикова А.А., Латыпов Ш.К., Резник В.С. Синтез 1-замещенных 3,5-бис(α -меркаптоацетоксиалкил)изоциануратов и макроциклических дисульфидов на их основе. // *ЖОХ*. – 2003. – Т. 73. – Вып.8. – С. 1371-1376.

6. Karasik A.A., Balueva A.S., Sinyashin O.G. An effective strategy of P, N-containing macrocycle design // *C. R. Chim.* -2010. -V.13. - №8-9. -P.1151–1167.

7. Gaynanova G.A., Valiakhmetova A.R., Kuryashov D.A., Bashkirtseva N.Y., Zakharova L.Y. Mixed Systems Based on Erucyl Amidopropyl Betaine and Nanoparticles: Self-Organization and Rheology // *Journal of Surfactants and Detergents*. – 2015. – V. 18. – № 6. – P. 965-971.

8. Valiullina Yu.A., Ermakova E.A., Faizullin D.A., Mirgorodskaya A.B., Zuev Yu.F. Structure and properties of complexes of α -chymotrypsin with hydroxyl-containing gemini dicationic surfactants with a spacer moiety of varying length // *Journal of Structural Chemistry* – 2014. – V. 55. – № 8. – P. 1556-1564.

9. Kashapov R.R., Zakharova L.Y., Saifutdinova M.B., Kochergin Y.S., Gavrilova E.L., Sinyashin O.G. Construction of a water-soluble form of amino acid C-methylcalix[4]resorcinarene // Journal of Molecular Liquids. – V. 208. – 2015. – P. 58–62.
10. Padnya P.L., Andreyko E.A., Mostovaya O.A., Rizvanov I.K., Stoikov I.I. The synthesis of new amphiphilic p-tert-butylthiacalix[4]arenes containing peptide fragments and their interaction with DNA // Org. Biomol. Chem. – 2015. – V. 13. – P. 5894–5904.
11. Koshkin S.A., Garifzyanov A.R., Davletshina N.V., Kataeva O.N., Islamov D.R., Cherkasov R.A. Synthesis of new lipophilic phosphine oxide derivatives of natural amino acids and their membrane transport properties toward carboxylic acids // Russian Journal of Organic Chemistry. – 2015. – V. 51. - № 9. – P. 1232-1244.

Ученый секретарь
ФГБУН ИОФХ им. А.Е.Арбузова КазНЦ РАН,
доктор химических наук, доцент

Ирина Петровна Романова

420088, г.Казань, ул.Арбузова, 8
e-mail: romanova@iopc.ru
(843) 272-74-83 (раб.)

