ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 501.001.97

НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ М.В. ЛОМОНОСОВА» ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА ХИМИЧЕСКИХ НАУК

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от «26» февраля 2016 г., № 26

О присуждении Рудаковской Полине Григорьевне, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата химических наук.

Диссертация «Новые бифункциональные органические лиганды для модификации наночастиц золота и магнетита и гибридные материалы на их основе: синтез, свойства, возможности применения» в виде рукописи по специальностям 02.00.03 – органическая химия, химические науки и 05.16.08 – нанотехнологии и наноматериалы, химические науки

принята к защите «18» декабря 2015 года, протокол № 24 диссертационным советом Д 501.001.97 на базе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», ведомственная принадлежность – МГУ имени М.В. Ломоносова, 119991, г. Москва, ГСП-1, Ленинские горы, д.1, стр. 3; на основании приказа Министерства образования и науки Российской Федерации от 11 апреля 2012 года № 105/нк.

Соискатель Рудаковская Полина Григорьевна, 1989 года рождения,

в 2011 году окончила Химический факультет Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»,

в 2014 году окончила очную аспирантуру Химического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»,

работает в должности младшего научного сотрудника кафедры органической химии на Химическом факультете Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», ведомственная принадлежность – МГУ имени М.В. Ломоносова, с января 2012 года по настоящее время.

Диссертация выполнена в лаборатории биологически активных органических соединений кафедры органической химии Химического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», ведомственная принадлежность – МГУ имени М.В. Ломоносова.

Научный руководитель - доктор химических наук Белоглазкина Елена Кимовна, ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», химический факультет, профессор кафедры органической химии;

Научный консультант - доктор химических наук, доцент Мажуга Александр Георгиевич, ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», химический факультет, доцент кафедры органической химии.

Официальные оппоненты:

- Злотин Сергей Григорьевич – доктор химических наук, профессор, заведующий лабораторией тонкого органического синтеза имени И.Н. Назарова, заместитель директора ФГБУН Института органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук;
- Горин Дмитрий Александрович – доктор химических наук, доцент, профессор кафедры физики полупроводников факультета нано- и биомедицинских технологий ФГБОУ ВО «Саратовский национальный исследовательский государственный университет им. Н.Г. Чернышевского»

дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация - 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), город Казань

в своем положительном заключении, подписанном Мустафиной Асией Рафаэлевной, доктором химических наук, заведующей лабораторией физико-химии супрамолекулярных систем ФГБУН ИОФХ им. А.Е.Арбузова КазНЦ РАН и Буриловым Александром Романовичем, доктором химических наук, профессором, заведующим лабораторией элементоорганического синтеза ФГБУН ИОФХ им. А.Е.Арбузова КазНЦ РАН и утвержденном Синяшиным Олегом Герольдовичем, академиком РАН, доктором химических наук, профессором, директором ФГБУН ИОФХ им. А.Е.Арбузова КазНЦ РАН, указала, что по своей актуальности, научной новизне, объёму и достигнутым результатам диссертационная работа «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 требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842, а

её автор, Рудаковская Полина Григорьевна, заслуживает присуждения учёной степени кандидата химических наук по специальностям 02.00.03 – органическая химия и 05.16.08 – нанотехнологии и наноматериалы.

Соискатель имеет 37 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации 37 работ, из них 9 научных статей, опубликованных в рецензируемых научных изданиях. Положения диссертации представлены на 24 научных конференциях. Наиболее значимые работы:

1. Rudakovskaya P.G.,Beloglazkina Elena K., Alexander G Majouga, Zyk Nikolai V. Synthesis and characterization of terpyridine-type ligand-protected gold-coated Fe3O4 nanoparticles // Mendeleev Communications. 2010. vol. 20. № 3. P. 158-160.
2. Ананьева И.А., Елфимова Я.А., Рудаковская П.Г., Мажуга А.Г., Шаповалова Е.Н., Зык Н.В., Шпигун О.А. Новый наногибридный функциональный материал для ВЭЖХ на основе НЧ золота, стабилизированных L-цистеином // Сорбционные и хроматографические процессы. 2011. том 11. № 2. С. 281-291.
3. Михалюк А.Н., Шаповалова Е.Н., Рудаковская П.Г., Мажуга А.Г., Шпигун О.А. Электрофоретическое разделение азотсодержащих препаратов на кварцевых капиллярах, модифицированных НЧ золота, стабилизированных цитратом натрия, 6,10-ионенои и сульфополисахаридами // ВЕСТН. МОСК. УН-ТА.СЕР.2 Химия. 2013. том 54. № 5. С. 252-256.
4. Клячко Н.Л., Зайцева Е.А., Ефременко Е.Н., Кост О.А., Маникам Д., Нуколова Н.В., Мажуга А.Г., Головин Ю.И., Легоцкий С.А., Филатова Л.Ю., Мирошников К.А., Абакумов М.А., Лягин И.В., Чеснокова Н.Б., Ефремова М.В., Рудаковская П.Г., Кузнецов А.А., Кабанов А.В. Новые бионаносистемы для медицинских применений. Развитие технологии «NanoZYME» в Московском государственном университете имени М.В.Ломоносова // Вестн. моск. ун-та.сер.2 Химия. 2014. том 55. № 3. С. 139 - 147.
5. Alexander Majouga, Marina Sokolsky-Papkov, Artem Kuznetsov, Dmitry Lebedev, Maria Efremova, Elena Beloglazkina, Rudakovskaya P.G., Maxim Veselov, Nikolay Zyk, Yuri Golovin, Natalia Klyachko, Alexander Kabanov Enzyme-functionalized gold-coated magnetite nanoparticles as novel hybrid nanomaterials: Synthesis, purification and control of enzyme function by low-frequency magnetic field // Colloids and Surfaces B:Biointerfaces. 2014. V. 125. P.104-109.
6. Rudakovskaya P.G., Beloglazkina E.K., Majouga A.G., Klyachko N.L., Kabanov A.V., Zyk N.V. Synthesis of Magnetite–Gold Nanoparticles with Core–Shell Structure // Moscow University Chemistry Bulletin. 2015. V. 70. № 3. P. 149-156.
7. Пантюшенко И.В., Рудаковская П.Г., Старовойтова А.В., Михайловская А.А., Абакумов М.А., Каплан М.А., Цыганков Н.А., Мажуга А.Г., Грин М.А.,Миронов А.Ф. Разработка наноструктурировнных ИК-фотосенсибилизаторов на основе производных

бактериохлорофилла а и НЧ золота для фотодинамической терапии рака // Биохимия (Biochemistry (Moscow), Biokhimiya). 2015. №.6. С. 891-903.

8. Пулькова Н.В., Тоневицкая С.А., Герасимов В.М., Рудаковская П.Г., Мажуга А.Г., Сахаров Д.А. Синтез, оптимизация методов получения НЧ магнетита различного размера и морфологии для биологического применения // Российские Нанотехнологии Издательство: Парк-медиа (Москва) ISSN: 1992-7223. 2015. Т. 10. №7-8. С.51-55.

9. Рудаковская П.Г., Герасимов В.М., Метелкина О.Н., Белоглазкина Е.К., Зык Н.В., Савченко А.Г., Щетинин И.В., Салихов С.В., Абакумов М.А., Клячко Н.Л., Головин Ю.И., Мажуга А.Г. Синтез и физико-химическое исследование НЧ магнетита, функционализированных полиэтиленгликолем с терминальной триэтоксисилановой группировкой, для биомедицинского применения. // Российские Нанотехнологии Издательство: Парк-медиа (Москва) ISSN: 1992-7223. 2015. Т. 10. №11-12. С.52-59.

Личный вклад автора заключается в непосредственном проведении синтеза всех полученных органических и неорганических соединений и наноматериалов, в личном проведении ряда физико-химических исследований, непосредственном участии в обработке и интерпретации экспериментальных данных физико-химических и биологических исследований, подготовке основных публикаций по теме работы и участии в конференциях.

На диссертацию и автореферат поступило **7 положительных отзывов**:

1. Отзыв на автореферат от **Смушкевича Юрия Исаевича** – д.х.н., профессора кафедры органической химии ФГБОУ ВО "Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева". Отзыв положительный объемом 2 страницы, содержит следующее **замечание**:

К замечаниям, касающимся содержания автореферата диссертационной работы Рудаковской П.Г. можно отнести отсутствие какой-либо информации о контроле оптической чистоты продуктов N-ацилирования эфира биотина (соединения **65-70**), поскольку для ацилирования использовались хлорангидриды аминокислот, применение которых, как известно, приводит к рацемизации продуктов.

2. Отзыв на автореферат от **Штильмана Михаила Исааковича** – д.х.н., профессора, руководителя учебно-научного центра "Биоматериалы" ФГБОУ ВО "Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева". Отзыв положительный объемом 2 страницы, содержит следующее **замечание**:

В качестве замечания можно отметить, что вряд ли фрагмент триэтиленгликоля в полученных модификаторах может быть классифицирован как «полиэтиленгликольный фрагмент» (стр. 7).

3. Отзыв на автореферат от **Помазанова Владимира Васильевича** – д.т.н., профессора, генерального директора Отраслевого объединения производителей реактивов химических «ЦентрРеахим». Отзыв положительный объемом 2 страницы, содержит следующее **замечание**:

В качестве замечаний следует отметить отсутствие в экспериментальной части автореферата описания достаточно обоснованного выбора использованной методики синтеза наночастиц магнетит-золото типа ядро- оболочка, тогда как в обзоре литературы приведен широкий спектр различных подходов к синтезу такого типа частиц.

4. Отзыв на автореферат от **Шестопалова Анатолия Михайловича** – д.х.н., профессора, заведующиего лабораторией химии гетерофункциональных соединений ФГБУН Институт органической химии им. Н.Д.Зелинского Российской академии наук (ИОХ РАН). Отзыв положительный объемом 2 страницы, содержит следующие **замечания**:

На стр.13 автореферата утверждается, что полученные наночастицы были охарактеризованы данными просвечивающей электронной микроскопии и электронной спектроскопии в видимой области, однако эти данные не приводятся и не обсуждаются.

Отсутствует обсуждение большого разброса выходов продуктов однотипных реакций (например, Рис. 4 – выход продуктов варьирует от 10 до 91%).

5. Отзыв на автореферат от **Акимова Вячеслава Михайловича** – к.х.н., ведущего научного сотрудника ФГБУН Институт энергетических проблем химической физики им. В.Л.Тальрозе РАН. Отзыв положительный объемом 2 страницы, содержит следующее **замечание**:

в работе не выявлена корреляция между релаксивностью наночастиц магентита и магнетит-золото, методом получения последних, фазовым составом и их намагниченностью.

6. Отзыв на автореферат от **Золотаревского Юрия Михайловича** – д.т.н., профессора, заместителя директора по научной работе ФГУП «Всероссийский научно-исследовательский институт оптико-физических измерений» (ФГУП ВНИИОФИ). Отзыв положительный объемом 2 страницы, содержит следующее **замечание**:

Работа объемна, глубока и многопланова, привлечены различные методы и методики, поэтому в тексте автореферата следовало отметить личный вклад автора.

7. Отзыв на автореферат от **Осолодкина Дмитрия Ивановича** – к.х.н., заведующего лабораторией структурной вирусологии ФГБНУ «Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов имени М.П. Чумакова». Отзыв положительный объемом 2 страницы, содержит следующие **замечания**:

1. Прежде всего, стоит отметить некоторую сумбурность изложения, за которой зачастую теряется смысл и результаты выполненной работы. Отсутствует информация, обобщающая деятельность автора. Не выглядит оптимальной организация текста автореферата, в которой отдельно обсуждается синтез лигандов для функционализации наночастиц, синтез самих наночастиц и биологическая активность полученных модифицированных препаратов.

2. При описании синтеза бифункциональных лигандов для модификации наночастиц не обсуждается выбор длины линкера. Также при обсуждении этих лигандов часто упоминается, что они способны адсорбироваться на поверхности наночастицы, однако ключевым фактором иммобилизации является скорее всего не адсорбция, а ковалентное связывание.

3. При описании получения наночастиц не обсуждается воспроизводимость результатов, которая является ключевым фактором для разработки реально работающих технологий. Как следствие, остаётся неясным, до какой степени можно стандартизировать и обобщить полученные автором результаты.

4. В тексте автореферата имеется довольно значительное количество опечаток, иногда затрудняющих понимание текста. Некоторые описания схем синтеза в разделах 1.1 — 1.4 неудачно сформулированы. Многие термины из смежных дисциплин используются без определений, что также не приводит к упрощению читаемости. Подпись к рисунку 4 довольно загадочна.

Во всех отзывах отмечается, что указанные **замечания не влияют на положительную оценку работы.**

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается тем, что выбранная в качестве ведущей организация широко известна своими достижениями в соответствующей отрасли науки и способна определить научную и практическую ценность диссертации. Злотин С.Г. и Горин Д.А. являются специалистами в области органической химии и в области химии наноматериалов и имеют публикации в соответствующих сферах.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработаны новые подходы к получению бифункциональных органических лигандов следующих типов: аурофильные лиганды на основе аминокислот и пептидов, биотин-содержащие лиганды, ПСМА-векторные лиганды, производные фотосенсибилизатора бактериохлорина *a* и силана;

оптимизированы методы получения наночастиц золота диаметром от 2 до 100 нм и наночастиц магнетита различной формы и размера от 4 до 50 нм с узким распределением по размерам;

разработаны методы функционализации поверхности наночастиц бифункциональными органическими лигандами и методы получения новых гибридных материалов на основе наночастиц магнетита и золота;

разработаны и оптимизированы методы синтеза, очистки, выделения и концентрирования наночастиц магнетит-золото типа «ядро-оболочка» (Fe3O4@Au);

доказана возможность управления работой фермента, иммобилизованного на поверхности наночастиц магнетит-золото, с помощью переменного низкочастотного магнитного поля;

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

предложена новая твердофазная методика получения производных пептидов, имеющих в составе липоевую кислоту и биотин;

разработан новый метод ацилирования этилового эфира биотина по атому азота хлорангидридами аминокислот;

разработаны методы синтеза сорбентов для высокоэффективной жидкостной хроматографии, в том числе для хирального разделения, на основе наночастиц золота;

изучены хроматографические свойства новых сорбентов (6 типов), возможность разделения различных типов органических соединений: аминопиридинов, нитроанилинов, пестицидов, витаминов и β-блокаторов, изучена селективность и эффективность полученных сорбентов;

изучена возможность разделения энантиомеров β-блокаторов на сорбентах SiO_2-Au-цистеин, SiO_2-Au-ванкомицин, SiO_2-Au-БСА (бычий сывороточный альбумин);

разработаны две новые методики очистки наночастиц магнетит-золото от наночастиц магнетита;

проведена модернизация синтеза наночастиц золота и магнетита, в том числе наночастиц магнетит-золото;

изучены физико-химические и биологические свойства полученных в работе наночастиц магнетита, золота и магнетит-золото и материалов на их основе;

раскрыт эффект влияния слабого низкочастотного магнитного поля на кинетику катализируемой химотрипсином реакции, в ходе исследований наноматериалов магнетит-золото-химотрипсин;

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

разработанные в данной работе подходы к синтезу бифункциональных органических лигандов имеют общий характер и могут быть использованы в синтезе других подобных соединений;

получены новые материалы на основе наночастиц золота, ПСМА-лиганда и ФС и изучены их свойства, продемонстрирована потенциальная возможность использования материалов для биомедицинских целей;

получены новые материалы – сорбенты для хиральной ВЭЖХ на основе неорганической матрицы, НЧ золота и органических лигандов и **определена** возможность эффективного разделения оптически активных соединений, а также лекарственных препаратов на данных сорбентах;

разработан и оптимизирован метод получения коллоидно стабильных и легко функционализируемых наночастиц магнетита различного размера;

определена релаксивность наночастиц магнетита и показано, что полученные наночастицы магнетита, потенциально могут применяться в качестве Т2-контрастных агентов для МРТ;

осуществлена функционализация поверхности НЧ магнетит-золото серосодержащими лигандами, а также ферментом химотрипсином и **показано**, что НЧ магнетит-золото обладают низкой токсичностью и высокой скоростью Т2-релаксации, что делает возможным применение данных материалов в биомедицине;

представлены результаты, перспективные при создании новых контрастных агентов для МРТ-диагностики, терапевтических препаратов и материалов для адресной доставки лекарств.

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что:

разработанные методики синтеза органических лигандов, наночастиц и материалов на их основе обладают хорошей **воспроизводимостью**, данные физико-химических исследований, подтверждающие строение, состав и свойства синтезированных материалов получены на современных **сертифицированных приборах и оборудовании**;

теория базируется на анализе литературных данных, опубликованных ведущими отечественными и зарубежными исследователями - специалистами в области органической химии и наноматериалов;

использовано сравнение полученных автором данных с результатами, полученными ранее по близкой тематике;

использованы современные методы поиска и обработки литературных данных и собственных экспериментально полученных результатов;

использованы современные методы исследований и анализа полученных результатов: спектроскопия ЯМР, масс-спектрометрия MALDI, хроматомасс-спектрометрия, элементный анализ, оптическая спектроскопия в УФ и видимой области, просвечивающая электронная микроскопия, в том числе высокого разрешения, рентгенофазовый анализ, мессбауровские исследования, магнитные измерения на вибромагнетометре, термогравиметрический агнализ, метод динамического светорассеивания, метод анализа траектории наночастиц, магнитно-резонансная томография.

Личный вклад соискателя состоит в:

непосредственной разработке условий и методов эксперимента;

непосредственном получении соискателем исходных органических соединений, бифункциональных органических лигандов и проведении научных экспериментов;

личном получении соискателем наночастиц золота, магнетита и магнетит-золото,

личном проведении очистки и функционализации наночастиц и получении гибридных наноматериалов на их основе;

личном проведении анализа наночастиц и наноматериалов методом просвечивающей электронной микроскопии;

личном участии в обработке и интерпретация экспериментальных данных, в подготовке основных публикаций по выполненной работе.

Диссертация охватывает основные вопросы поставленной научной задачи и соответствует критерию внутреннего единства, что подтверждается наличием последовательного плана исследований, использованием широкого спектра методов, концептуальностью и взаимосвязью выводов.

Диссертационным советом сделан вывод о том, что диссертация Рудаковской Полины Григорьевны представляет собой научно-квалификационную работу, которая соответствует критериям, установленным в пп. 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», а именно, в ней содержится решение важных задач создания новых наноматериалов для биомедицинского применения на основе наночастиц золота, магнетита и магнетит-золото и органических бифункциональных лигандов: разработка методов получения новых органических бифункциональных аурофильных лигандов; оптимизация методов получения и изучение физико-химических свойств наночастиц золота и магнетита и получение новых гибридных материалов на их основе.

На заседании «26» февраля 2016 года диссертационный совет принял решение присудить Рудаковской Полине Григорьевне ученую степень кандидата химических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 21 человека, из них 11 докторов наук по профилю рассматриваемой диссертации (8 докторов наук по специальности 02.00.03 – органическая химия, химические науки и 3 доктора наук по специальности 05.16.08 – нанотехнологии и наноматериалы, химические науки) участвовавших в заседании, из 23 человек, входящих в состав совета (в том числе и дополнительно введенные на разовую защиту – 3 человека), проголосовали: за – 21, против – 0, недействительных бюллетеней – 0.

Председатель
диссертационного совета Д 501.001.97
д.х.н., профессор Караханов Э.А.

Ученый секретарь
диссертационного совета Д 501.001.97,
к.х.н. Синикова Н.А.

Декан химического факультета МГУ,
Академик РАН, доктор химических наук, профессор Тунин В.В.

29 февраля 2016 года