

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу

Ивановой Анастасии Андреевны

**«Функциональные металлсодержащие нанокompозиты на основе сополимеров
1-винил-1,2,4-триазола с N-винилпирролидоном»,**

представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальностям 1.4.3. Органическая химия и 1.4.7. Высокомолекулярные соединения

Развитие технологий современности требует принципиально новых материалов. В последние десятилетия активно исследуются различного вида нанокompозиты, содержащие в своем составе металлические плазмонные наночастицы. Такие системы могут иметь полосы поверхностного плазмонного резонанса в видимом и ИК-диапазоне, а также способны существенно усиливать электромагнитные поля вблизи своей поверхности, что является важным для применений в биологии, медицине, оптике и оптоэлектронике.

Благородные металлы, такие как Au и Ag, были важными материалами на протяжении всей истории человечества. Серебро сыграло важнейшую роль в развитии плазмоники, и его уникальные свойства оказались наиболее подходящими для применения в плазмонных технологиях. Наноструктуры Ag обладают наиболее высокой добротностью поверхностного плазмонного резонанса среди благородных металлов, что обусловлено близостью к нулю мнимой части диэлектрической проницаемости на частоте Фрёлиха. Наночастицы золота отличаются высокой устойчивостью к окислительным процессам, что позволяет эффективно их использовать в различных областях, включая и медицину.

В связи с этим среди различных направлений полимерной химии и физики особое место занимает получение водорастворимых функциональных нанокompозитов, в которых высокомолекулярные соединения выступают в качестве стабилизирующих матриц наночастиц различных металлов, обеспечивая их растворимость. Свойства таких органо-неорганических материалов обусловлены полимерной (растворимость, биосовместимость, комплексообразующая способность и химическая стабильность) и металлической (оптические, каталитические и биологические) компонентами. Полимерная оболочка меняет диэлектрические свойства среды вокруг металлической наночастицы, что в принципе позволяет настраивать плазмонные эффекты в системе.

В работе использованы гидрофильные сополимеры на основе 1-винил-1,2,4-

триазола (ВТ) и N-винилпирролидона (ВП). Сономерные звенья первого типа обеспечивают полимерной матрице гидрофильность, биосовместимость, нетоксичность, способность к комплексообразованию и кватернизации, химическую и термическую стабильность. Второй тип сономерных звеньев также гидрофилен, нетоксичен, не-ионогенен, термостоек, рН-стабилен и биосовместим.

Функциональная 1,2,4-триазольная группа входит в состав лекарственных препаратов, проявляющих различную биологическую активность, например, Ворозол и Рибавирин. Существуют триазольные противогрибковые средства, например, Вориконазол и Флуконазол. Полимеры N-винилпирролидона применяют в фармацевтике, биомедицине, косметике и пищевой промышленности. Во всем мире поли-N-винилпирролидон (ПВП) признан полимером медицинского назначения, широко используемый в качестве компонента лекарственных средств, например, Катапол, Метропол или Йодовидон.

Разработкой подходов к синтезу новых композиционных материалов на основе полимерных матриц ВТ, содержащих наночастицы благородных металлов (Ag, Au), меди и железа, успешно ведётся на протяжении многих лет в Иркутском институте химии им. А.Е. Фаворского СО РАН. Кроме того, подобные системы медицинского назначения синтезируются и интенсивно исследуются зарубежом. Наряду с решением практических задач в ходе этих исследований возникают фундаментальные проблемы. Целью представленной диссертационной работы Ивановой А.А., является разработка методов синтеза новых функциональных нанокомпозитов с наночастицами Ag, Au и Fe на основе гидрофильных сополимеров 1-винил-1,2,4-триазола с N-винилпирролидоном, изучение физико-химических свойств и биологической активности синтезированных соединений. Таким образом, не вызывает сомнения актуальность и практическая значимость работы Ивановой А.А., в которой проведен синтез сополимеров ВТ с ВП; синтез функциональных нанокомпозитов с наночастицами различных металлов (Ag, Au, Fe); исследовано влияние природы и содержания металла, а также функционального состава стабилизирующего сополимера на размеры формирующихся наночастиц и свойства синтезированных нанокомпозитов. Кроме того, в работе изучены фазовый состав и морфология поверхности, оптические и термические свойства, а также гидродинамические характеристик полученных нанокомпозитов. Для медицинских применений важно, что в работе решены задачи, связанные с исследованием токсикологических свойств синтезированных соединений, включая определение полулетальной дозы

(LD₅₀), а также, изучена антимикробная активность синтезированных соединений, включая определение минимальных бактериостатических и бактерицидных концентраций в отношении различных патогенных грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов.

Указанная совокупность решённых задач по синтезу и исследованию вновь полученных нанокomпозиционных материалов медицинского назначения является неординарной и в значительной степени обеспечивает научную новизну. Научная новизна и практическая значимость диссертационной работы Ивановой А.А. заключается в полученной информации о влиянии природы, содержания металла и состава сополимера на размеры формирующихся наночастиц и свойства синтезированных нанокomпозитов. Кроме того, к значимому достижению работы можно отнести высокую агрегативную устойчивость водных растворов синтезированных нанокomпозитов с наночастицами серебра и золота в течение 6 месяцев, что важно для биомедицинских приложений.

Структура диссертационной работы Ивановой А.А. традиционна. Состоит из введения, четырех глав, выводов и списка цитируемой литературы. Диссертация содержит 36 рисунков, 5 схем и 22 таблицы. Список ссылочных источников достаточно обширен (234 наименования). Диссертация изложена на 136 страницах.

Как это и положено в диссертационной работе во *введении* сформулированы актуальность работы, ее цель и конкретные задачи, обоснованы научная новизна и практическая значимость, а также приведены основные положения, выносимые на защиту.

В обзоре библиографических источников (*первая глава*) по теме диссертационной работы автор рассматривает данные в области изучения (со)полимеров 1-винил-1,2,4-триазола и N-винилпирролидона, а также полимерных нанокomпозитов с наночастицами серебра, золота и железа на их основе. В главе обобщены основные подходы к синтезу и проанализированы свойства гомо- и сополимеров ВТ и ВП, а также затронуты перспективные области их практического использования. Рассмотрены основные методы получения полимерных нанокomпозитов, особенности их формирования, физико-химические свойства и области практического применения. В заключении главы на основании изложенного материала автор обосновывает цель и задачи диссертационной работы и объясняет выбор исследованных полимеров. Представленный материал и проведенный анализ позволяет заключить, что автор является квалифицированным специалистом в области синтеза и свойств нанокomпозитов на основе полимерных матриц и наночастиц металлов.

Вторая глава посвящена обсуждению полученных результатов по синтезу и свойствам сополимеров 1-винил-1,2,4-триазола с N-винилпирролидоном и новых нанокompозитов с наночастицами серебра, золота и железа, внедрёнными в полимерные матрицы сополимеров. Текст главы хорошо проиллюстрирован экспериментальными графиками (30 ил., 5 сх.), показывающими, как связаны между собой представленные в таблицах характеристики изученных образцов.

В **третьей главе** представлены полученные результаты по биологической активности синтезированных сополимеров и нанокompозитов и возможные пути их применения. Автор показал, что сополимер и серебросодержащий нанокompозит при однократном внутривенном введении являются нетоксичными ($LD_{50} > 5000$ мг/кг) и это позволяет отнести их к малоопасным (4 класс опасности). Установлено, что серебросодержащий нанокompозит обладает высокой антимикробной активностью в отношении патогенных штаммов грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов: бактериостатическая концентрация варьируется в интервале от 0.5 до 8 мкг/мл, бактерицидная концентрация – от 0.5 до 16 мкг/мл. Наиболее важным представляется заключение, что иммуномодулирующие свойства сополимера и нанокompозитов с наночастицами Ag и Au в условиях *in vitro* имеют разнонаправленное действие на продукцию цитокинов клетками крови человека, что делает их перспективными для использования при разработке новых нанолекарств для противоопухолевой терапии.

Представленные данные во многом уникальны и могут стать базой для практического использования.

В **четвёртой главе** представлены детали проведения экспериментов. Завершается диссертационная работа выводами и списком литературы.

Вопросы и замечания к диссертационной работе.

1. Рецензент рекомендовал бы использовать вместо термина «полоса плазмонного поглощения» терминологическое словосочетание «полоса поверхностного плазмонного резонанса в электронных спектрах поглощения УФ- и видимого диапазона» в той или иной его полноте.

2. Статистическая обработка с нанесением профилей вероятностных распределений наночастиц по размерам и сравнение статистических критериев для них могли бы дополнить восприятие данных на рис. 13 на с. 49, на рис. 17 на с. 54 и на рис. 27 на с. 65. В подписи рис. 22 на с. 59 следовало бы указать какому распределению соответствуют кривые, нанесённые на гистограммы. Судя по всему, использовалось

распределение Гаусса—Лапласа (нормальное)? Можно ли было использовать логарифмически нормальное (логнормальное) распределение? У последнего распределения возможные значения на положительной полуоси, что имеет физический смысл, поскольку размеры частиц не могут быть отрицательными. А вот левое крыло нормального распределения захватывает отрицательную область, что видно, например, на части «к» рис. 22.

3. Замечание к тексту на с. 50. Автором показано, что дисперсность наночастиц постоянна для композитов с разным содержанием серебра по загрузке, хотя при этом средний размер наночастиц сильно отличается. Из этого результата можно было бы сделать следующий вывод. Статистически это означает, что форма профиля распределения остаётся той же. Возможно, логнормальной. Для этого требовалось бы провести соответствующую статистическую обработку полученных гистограмм.

4. Замечание к сокращению в заголовке табл. 5 на с. 50. Рецензент предложил бы использовать рекомендованный ИЮПАК термин дисперсность (нано)частиц вместо «индекс полидисперсности», а также символ латинской заглавной буквы D с росчерком (**D**) вместо сокращения PDI.

5. Замечание к рис. 14. на с. 51 и рис. 23 на с. 60. Не было ли возможности снимать СЭМ при более высоком увеличении? Дело в том, что 10 мкм на три порядка превосходит размер образующихся наночастиц. Согласен, что полезно иметь общий план на микрофотографии СЭМ, но и детальные снимки дали бы важную информацию о поверхности композитов. Это была бы комплементарная информация к снимкам ТЭМ.

6. Замечание к тексту на с. 52 и 54. В работе автор на основе измерения электропроводности делает утверждение о наличии у изученных композитов, содержащих наночастицы Ag(0), свойств органических полупроводников. Величина электропроводности для изученных композитов оказывается в диапазоне от $(0,045 \div 1,8) \cdot 10^{-10}$ См·м⁻¹. В принципе, верхний край электропроводности захватывает снизу диапазон проводимости полиацетилена. Есть ли у автора соображения, какие носители заряда обеспечивают электропроводность полученных композитов? Другими словами, есть ли понимание о природе проводимости: электронной, дырочной или ионной? Дополнительное замечание: необходимо было бы дать ссылку в этом месте для сравнения с другими органическими полупроводниками, например, на свойства композитов, полученных на основе нанотрубок в диэлектрических матрицах, имеющих свойства перколяционного кластера.

7. Вопрос к схеме 4 на с. 55. Существуют ли представления о координационных связях между неподелёнными электронными парами карбонильных групп звеньев N-винилпирролидона и пиридинового атома азота звеньев 1-винил-1,2,4-триазола с поверхностью наночастиц Au(0)? Носит ли такое изображение предположительный характер со стороны автора в качестве модельного представления?

8. Вопрос к рис. 20 на с. 57. Как автор может объяснить наблюдаемый батохромный сдвиг максимума в полосе поверхностного плазмонного резонанса для полимерных композитов, содержащих наночастицы Au(0), при увеличении содержания золота? Связано ли это с размером получаемых наночастиц, либо с их структурой, например, рыхлым строением индивидуальной наночастицы?

9. Замечание к рис. 24 на с. 61. На рис. 24 скорее изображены кривые распределения, а не гистограммы, как указано в подписи к рисунку.

10. Замечание к схеме 5 на с. 62. Не очень удачно показаны на этой схеме неподелённые электронные пары карбонильных групп звеньев N-винилпирролидона и пиридинового атома азота звеньев 1-винил-1,2,4-триазола с ионом железа (II). Дело в том, что стрелкой обычно указывают координационную связь в результате донорно-акцепторного взаимодействия. В результате на схеме 5 получились лишние электронные пары у атома кислорода и азота.

Диссертационная работа хорошо оформлена и содержит обширный иллюстративный материал, помогающий пониманию изложенного материала.

Автореферат полностью отражает содержание диссертации. Приведенные в нем структурные формулы и экспериментальные графики делают автореферат информативным.

По материалам диссертации опубликовано 8 статей и сделано 10 докладов на научных мероприятиях. Опубликованные работы отражают основные результаты, являющиеся предметом защиты, и подтверждают выводы диссертационной работы. Статьи опубликованы в ведущих научных изданиях, индексируемых в российских и международных базах данных (РИНЦ, WoS и Scopus) и рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства науки и высшего образования Российской Федерации. Доклады представлены на авторитетных российских и международных конференциях и симпозиумах.

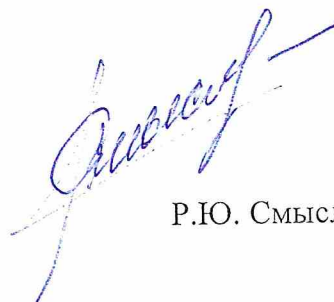
Наличие сделанных замечаний представляется естественным, и они не влияют на общую положительную оценку диссертационной работы Ивановой А.А.

Диссертация содержит оригинальный экспериментальный материал, для интерпретации которого автор использует современные подходы. Полученные результаты надежны, и **выводы**, сделанные на их основе, убедительны. Рецензируемая диссертация является законченным научным квалификационным исследованием.

Считаю, что диссертационная работа Ивановой Анастасии Андреевны «Функциональные металлсодержащие нанокompозиты на основе сополимеров 1-винил-1,2,4-триазола с N-винилпирролидоном» полностью соответствует требованиям ВАК, предъявляемым к кандидатским диссертациям согласно критериям пп. 9–14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 г. в редакции с изменениями, утвержденными постановлениями Правительства РФ № 335 от 21 апреля 2016 г. и № 426 от 20 марта 2021 г., а её автор, Иванова Анастасия Андреевна, заслуживает присуждения учёной степени кандидата химических наук по специальностям 1.4.3. Органическая химия и 1.4.7. Высокомолекулярные соединения.

Официальный оппонент:

кандидат физико-математических наук,
ФГБУН Институт высокомолекулярных
соединений РАН, НИЦ «Курчатовский
институт» (г. Санкт-Петербург),
заведующий лабораторией люминесценции,
релаксационных и электрических свойств
полимерных систем
(02.00.06 – Высокомолекулярные соединения)



Р.Ю. Смыслов

01 июня 2023 г.

199004, Санкт-Петербург, Большой пр-т, д. 31.
Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт высокомолекулярных соединений Российской академии наук,
лаборатория люминесценции, релаксационных и электрических свойств полимерных систем
e-mail: urs@macro.ru
Тел.: +7(812)328-8538;

Подпись Смылова Руслана Юрьевича заверяю

Ученый секретарь ИВС РАН



Ю.О. Скуркис