

ОТЗЫВ

официального оппонента о диссертационной работе Шестопалова Михаила Александровича на тему: «ОКТАЭДРИЧЕСКИЕ МЕТАЛЛОКЛАСТЕРНЫЕ КОМПЛЕКСЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ В БИОЛОГИИ И МЕДИЦИНЕ», представленной на соискание ученой степени доктора химических наук по специальности 02.00.01– неорганическая химия

Диссертационная работа Михаила Александровича Шестопалова посвящена синтезу новых октаэдрических металлокластерных комплексов молибдена и рения и исследованию возможностей применения полученных соединений и материалов на их основе в биомедицинских исследованиях. Автора, прежде всего, интересовали рентгеноконтрастные, фото- и рентгенолюминесцентные свойства, и способность соединений и материалов фотосенсибилизировать процесс генерации синглетного кислорода. Актуальность такой работы не вызывает сомнений, поскольку сразу становится ясно, что перед нами фундаментальное исследование, результаты которого связываются с важной конкретной областью практического применения. Следует отметить, что внимание диссертанта к перечисленным свойствам, которые могут быть использованы при решении различных задач биологии и медицины совсем не означает того, что для других областей практической деятельности эти результаты будут малоинтересны. Возможность применения препаратов в биомедицинских исследованиях требует выполнения ряда довольно жестких условий, связанных с одной стороны с необходимостью достаточной устойчивости соединений в водных средах, а с другой стороны - низкой токсичности. Поэтому соединения и материалы, удовлетворяющие требованиям препаратов для биомедицинских исследований, могут использоваться и других областях, где требования обычно существенно ниже.

Научная новизна работы подтверждается синтезом новых кластерных комплексов, установлением их строения и всесторонним исследованием их свойств. То есть теми признаками новизны, которые обычно типичны для работ в области химии координационных соединений. Диссертантом впервые синтезировано и исследовано 37 новых соединений на основе октаэдрических кластерных комплексов молибдена и рения, причем строение 28 соединений установлено методом рентгеноструктурного анализа. Однако кроме этого автором получены многочисленные результаты, которые также характеризуют научную новизну работы. Диссертантом впервые

продемонстрирована высокая рентгеноконтрастность водных растворов ряда гексацианидных кластерных комплексов молибдена и рения. Изучение фотодинамических свойств гексацианидных кластерных комплексов рения показало, что комплексы, содержащие серу или селен в кластерном ядре, обладают заметными фотодинамическими свойствами. Впервые были получены водорастворимые кластерные комплексы рения с высокогидрофильными фосфиновыми лигандами. Показано, что замена нескольких гидрофильных групп фосфиновых лигандов на ароматические фрагменты или использование условно амфифильных лигандов приводит к способности кластерных комплексов проникать внутрь клетки, что одновременно сопровождается увеличением токсичности таких соединений. Было продемонстрировано, что добавление различных водорастворимых полимеров к растворам кластерных комплексов может существенно влиять на их цитотоксические показатели, а также на способность их проникновения внутрь клеток.

Разработаны методы включения кластерных комплексов молибдена, обладающих низкой гидролитической устойчивостью, в полимерные матрицы различной природы: органической, металлоорганической и неорганической. Эти результаты показывают ряд эффективных подходов стабилизации соединений, обладающих заданными свойствами, но неустойчивыми в определенных средах. Такие задачи встречаются нередко и полученные диссертантом данные будут полезны широкому кругу исследователей. Необходимо отметить важность установления различных видов токсичности полученных соединений, которые были проведены автором в сотрудничестве с биологами. К сожалению, в силу сложности этой задачи, определенной сложившейся практики и ограниченных возможностей большинства исследователей чаще эти свойства остаются малоисследованными или не исследуются вообще. Автор продемонстрировал, что при соответствующей расстановке приоритетов понятие того, что подразумевается под свойствами соединения, может быть существенно дополнено очень полезной информацией. Которая, в свою очередь может заметно расширить перспективы использования новых веществ в решении актуальных научных и практических задач.

Диссертационная работа, несомненно, является хорошим примером современного фундаментального исследования в области координационной химии. Однако, благодаря установлению возможностей использования полученных соединений и материалов на их основе в биомедицинских исследованиях, она имеет и вполне очевидную большую практическую

значимость. Можно конечно сказать, что любое современное фундаментальное исследование, в результате которого появляется новое знание, уже просто в силу этого имеет практические перспективы использования полученной информации. Это в полной мере справедливо и для данной работы. Однако автор не ограничился просто указанием круга практических задач, для которых полученные им соединения могут быть интересны просто в силу своей природы. Им были осуществлены в сотрудничестве с биологами исследования, которые можно рассматривать уже как этап внедрения научных результатов в области практического использования.

Диссертация изложена на 401 странице, включая 249 рисунков и 80 таблиц. Работа состоит из введения, обзора литературы, экспериментальной части, обсуждения результатов, выводов и списка литературы (614 источников).

Для достижения поставленной цели работы диссертантом решен ряд задач: изучены рентгеноконтрастные, фотосенсибилизационные и рентгенолюминесцентные свойства известных водорастворимых октаэдрических кластерных комплексов молибдена и рения; исследованы токсические показатели наиболее рентгеноконтрастных или фотоактивных кластерных комплексов на клеточных культурах и мелких лабораторных животных; синтезированы и всесторонне охарактеризованы новые водорастворимые кластерные комплексы молибдена и рения; изучено влияние водорастворимых органических полимеров на поведение кластерных комплексов рения в биологических системах; изучена стабильность кластерных комплексов молибдена в водных растворах; синтезированы и всесторонне охарактеризованы новые высоколюминесцентные кластерные комплексы молибдена; разработаны методы включения кластерных комплексов молибдена в матрицы различной природы – органические, металл-органические и неорганические; изучены люминесцентные свойства новых кластерных комплексов молибдена и материалов на их основе, включая рентген-индуцированную люминесценцию и способность фотосенсибилизировать процесс генерации синглетного кислорода; изучены биологические свойства полученных материалов.

Данная работа выполнена в области координационной химии октаэдрических кластерных комплексов молибдена и рения. Кластерные комплексы получены методом высокотемпературного ампульного синтеза и дальнейшей их модификацией в условиях синтезов в растворах с использованием солей серебра или синтеза в расплаве про-лиганда т.е. органического соединения способного выступать в качестве лиганда. Характеризация полученных соединений проводилась на современном оборудовании при использовании общепризнанных методов, таких как рентгеноструктурный анализ, ИК-спектроскопия, элементные CHNS и **EDS**

анализы, спектроскопия ядерного магнитного резонанса и др. Исследовались рентгеноконтрастные и рентгенолюминесцентные спектры. Включение кластерных комплексов в органические полимерные матрицы осуществляли методами пропитки раствором кластерных комплексов заранее приготовленных полимеров, радикальной сополимеризации кластерного комплекса с мономерами или методом соосаждения раствора полимера с кластерным комплексом. Включение кластерных комплексов в MIL-101 и его модифицированные производные проводили методом пропитки. Частицы аморфного диоксида кремния содержащие кластерные комплексы в своем составе получали аммиачным гидролизом тетраэтилортосиликата в присутствии кластерных комплексов двумя методами: микрочастицы – модифицированным методом Штобера, наночастицы – микроэмульсионным методом.

Морфология координационных полимеров и нерастворимых в воде материалов была изучена методами просвечивающей и сканирующей электронной микроскопии. Водорастворимые материалы на основе PSS были исследованы с помощью гельпроникающей хроматографии. Спектры люминесценции для полученных веществ регистрировались при помощи чувствительного к красному свету датчика. Квантовые выходы определены с использованием системы измерения абсолютных квантовых выходов фотолюминесценции. Биологические исследования проводились совместно со специалистами данной области. Описание результатов этих исследований включено в диссертацию.

При чтении диссертации и автореферата возник ряд замечаний:

1. Соединения и материалы на их основе не пронумерованы. В целом это не затрудняет чтение отдельных разделов диссертации. Но попытка установить, использовались ли одни и те же кластерные комплексы для решения разных задач и при получении разных материалов, оказывается затруднительной.
2. Автор использовал для стабилизации кластерного комплекса рения в водных растворах полиэтиленмин, который не является индивидуальным соединением. Более того существует несколько торговых препаратов с таким названием, эти вещества отличаются молекулярной массой и строением полимерных молекул. Вероятно, диссертант использовал низкомолекулярный водорастворимый полиэтиленмин. Требуется уточнение рассмотрение полиэтиленмина как полимерного поликатиона, вроде бы сам по себе он является полиамином, или речь идет о модифицированном полиэтиленимине? Не приводится информация о собственной цитотоксичности полиэтиленмина, но увеличение цитотоксичности супрамолекулярного комплекса по сравнению с чистым кластерным

комплексом рения связывается с внутриклеточным проникновением рения. Судя по приведенным данным это действительно так. Но полиэтиленмин сам по себе проявляет антимикробную активность, то есть не обязательно будет вести себя в данной системе толерантно. Возможно, он также вносит свой заметный вклад в наблюдаемую цитотоксичность?

3. Вероятно, литературный обзор можно было бы существенно сократить и ограничиться данными, имеющими прямое отношение к диссертации. К качеству изложения материала нет замечаний, если у диссертанта было желание включить этот материал в диссертацию, то надо было разделить его на обзор химии октаэдрических кластерных комплексов и сведения, необходимые для формулировки цели работы. В принципе можно было даже допустить некоторое дублирование, предваряя работу лаконичным обзором необходимых сведений, а весь литературный обзор перенести в приложение к диссертации.
4. Странно видеть в данной диссертации использование обозначения «Me» для атомов щелочных металлов. В работе, где широко используются разнообразные органические реагенты, велик риск параллельно использовать такое же обозначение по общепринятому сейчас назначению, то есть для обозначения метильных заместителей. Следует исключить из практики употребление этого архаичного обозначения, пришедшего из «чистой неорганики».
5. Было получен стабильный в крупнокристаллическом состоянии координационный полимер, в котором кластерные анионные комплексы молибдена сшиты в цепочку катионными фрагментами, образованными ионами кальция, которому координированы молекулы фосфинооксида. Диспергированный с помощью ультразвука продукт теряет свою устойчивость в водных растворах. Почему нельзя было стабилизировать эту дисперсию, используя стабилизацию водорастворимыми полимерами?
6. стр.17 а-реф. Четвертый абзац. Неудачная фраза. Понятно, что кристаллы получали перекристаллизацией продукта сплавления, полученного при 200°C, но написано так словно уже этот продукт сплавления имел сольватную молекулу воды.

Сделанные замечания не снижают общей высокой оценки работы и в значительной мере являются пожеланиями.

Название работы и большое количество данных, демонстрирующих возможности применения синтезированных диссертантом соединений и полученных на их основе материалов для решения различных биомедицинских задач, вроде бы указывают на возможность представления диссертации и по второй специальности. В этом качестве, на первый взгляд, может быть рассмотрена такая специальность ВАК, как бионеорганическая химия. Однако ознакомление с ее паспортом показывает, что оснований для представления диссертации еще и по этой специальности нет. Тогда как с паспортом выбранной специальности есть полное или почти полное совпадения во всех семи имеющихся пунктах. В данном случае сведения, приведенные в диссертации и автореферате, строго говоря, являются отражением конкретной прикладной направленности работы. Если предположить, что автор был бы связан с задачами создания каких-то меток, хорошо регистрируемых при использовании рентгеновского излучения, то методология его исследований принципиально бы не изменилась. Поэтому следует признать правильным представление работы только по специальности неорганическая химия, то есть как работы в области синтеза и исследования химии координационных соединений. Именно в этой области работает непосредственно сам диссертант и его ученики. Все основные достижения, которые являются полностью заслугой автора, относятся к области синтеза и исследования координационных соединений. Результаты биомедицинских исследований были использованы им для получения координационных соединений с заданным сочетанием свойств. Включенные в автореферат и диссертацию данные по исследованию биологических объектов получены в сотрудничестве со специалистами-биологами и являются скорее этапом продвижения результатов диссертанта в область практического использования.

Материал, приведенный в диссертации и автореферате, показывает, что сам автор позиционирует себя в первую очередь как специалиста в области координационной химии. При этом в описании научной новизны и практической значимости диссертации и положений, выносимых на защиту, присутствуют и результаты биомедицинских исследований. Это следует признать совершенно правильным, поскольку, хотя работа и соответствует по всем формальным признакам паспорту специальности «неорганическая химия», она является междисциплинарным исследованием. Способность диссертанта построить свою квалификационную работу в таком стиле говорит в пользу его высокого профессионального уровня и показывает его потенциал в качестве научного руководителя и организатора сложного

исследования, требующего участия специалистов из разных областей науки. Междисциплинарность данной работы позволяет отметить и то, что дальнейшие ее перспективы лежат как в области продолжения исследований в области синтеза и исследования координационных соединений, так и в области использования полученных соединений в биомедицинских исследованиях. Они могут быть продолжены в виде единой работы в рамках существующего сотрудничества или могут быть продолжены как достаточно самостоятельные работы.

Автореферат диссертации в полной мере отражает содержание диссертации. Все представленные в работе результаты опубликованы. Публикации автора демонстрируют его высокий профессиональный уровень.

Результаты могут быть использованы в ФГБУН Институте общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова РАН, ФГБУН Институте элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН, ФГБУН Институте органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, ФГБУН Международном Томографическом центре СО РАН, ФГБУН Институте катализа им. Г.К. Борескова СО РАН, ФГБУН Институте неорганической химии им. А.В. Николаева СО РАН, а также в учебных курсах Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова и других ВУЗов.

Диссертация соответствует паспорту специальности 02.00.01 – неорганическая химия в пунктах: 1. Фундаментальные основы получения объектов исследования неорганической химии и материалов на их основе. 2. Дизайн и синтез новых неорганических соединений и особо чистых веществ с заданными свойствами. 3. Химическая связь и строение неорганических соединений. 4. Реакционная способность неорганических соединений в различных агрегатных состояниях и экстремальных условиях 5. Взаимосвязь между составом, строением и свойствами неорганических соединений. Неорганические наноструктурированные материалы. 6. Определение надмолекулярного строения синтетических и природных неорганических соединений, включая координационные. 7. Процессы комплексообразования и реакционная способность координационных соединений. Реакции координированных лигандов.

По актуальности поставленных задач, объему проведенных исследований, а также по новизне и значимости полученных результатов диссертационная работа Шестопалова Михаила Александровича полностью соответствует требованиям п.9-14 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого Постановлением Правительства

Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (в редакции Постановления Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 г. № 335), предъявляемым к докторским диссертациям, а автор заслуживает присуждения ему ученой степени доктора химических наук по специальности 02.00.01– неорганическая химия.

Официальный оппонент
главный научный сотрудник лаборатории
химии координационных полиядерных соединений
Федерального государственного бюджетного
учреждения науки Института общей и неорганической химии
им. Н.С. Курнакова Российской академии наук,
доктор химических наук, профессор

Сидоров Алексей Анатольевич

19991, Москва, Ленинский просп., 31

12 мая 2018 г.

Тел.: 8 (495) 952-07-87; e-mail: sidorov@igic.ras.ru

Я согласен на обработку моих персональных данных.

Подпись руки Сидорова А.А.

УДОСТОВЕРЯЮ _____

Начальник протокольного отдела



Сидорова Мария Владимировна