

«УТВЕРЖДАЮ»
Директор Федерального государственного
бюджетного учреждения науки Институт
металлоорганической химии
им. Г.А. Разуваева Российской академии наук
д.х.н., профессор, член-корр. РАН Федюшкин И.Л.

2019 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации на диссертационную работу

Воротникова Юрия Андреевича

«Получение люминесцентных материалов на основе октаэдрических кластерных комплексов молибдена и их апробация в биологических системах», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.01 – Неорганическая химия.

Актуальность темы исследования

Актуальность темы диссертационной работы Воротникова Юрия Андреевича, посвящённой исследованию новых материалов на основе люминесцентных кластерных комплексов молибдена, объясняется важностью разработки инновационных препаратов для тех областей биологии и медицины, где требуется доставка препарата в зону интереса, в частности, в онкологии. Несомненные преимущества неинвазивной оптической визуализации опухолей с использованием биосовместимых светоизлучающих материалов как метода изучения и высокоточного диагностирования онкологических заболеваний не вызывает сомнений. Особую ценность такие материалы приобретают в том случае, когда их люминесцентные свойства

сочетаются с фотоиндуцированной цитотоксичностью, т.е. со способностью под действием света генерировать активные формы кислорода, атакующие раковые клетки. Такие соединения можно отнести к потенциальным агентам тераностики, обеспечивающим как терапевтический, так и диагностический подходы.

Диссертационная работа Ю.А. Воротникова выполнена в соответствии с планами научно-исследовательских работ Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института неорганической химии им. А.В. Николаева Сибирского отделения Российской академии наук.

Значимость полученных результатов для науки и практики

Следует отметить, что в данной диссертационной работе не ставилось цели разработки принципиально новых соединений и синтетических подходов. Из представленного диссертантом литературного обзора следует, что исследуемый им тип кластерных комплексов молибдена с различными апикальными лигандами известен. Основной идеей диссертации являлся поиск наиболее эффективных матриц разнообразной природы, которые при включении в них кластерных комплексов $(\text{Bu}_4\text{N})_2[\{\text{Mo}_6\text{X}_8\}(\text{NO}_3)_6]$ коренным образом воздействуют на их фотофизические характеристики и биологические свойства. Таким образом, на защиту вынесены методы получения люминесцентных материалов на основе, кластерных комплексов молибдена, помещенных в матрицы (1) координационных полимеров, модифицированных и немодифицированных пиразином, (2) органического водорастворимого полистиролсульфоната натрия, а также (3) аморфного диоксида кремния. Проведены тщательные исследования состава и морфологии полученных материалов, а также типов взаимодействия, реализующихся между кластерным ядром и матрицей. Показано, что такие взаимодействия действительно во многом определяют фотофизические свойства и фотодинамическую активность кластера в матрице. Автору диссертации удалось в соответствии со стоящей перед ним научной задачей найти матрицу,

наиболее эффективно взаимодействующую с кластерным ядром: было показано, что светоизлучающие наночастицы на основе диоксида кремния, содержащие комплекс молибдена, легко аккумулируются в живых клетках и демонстрируют максимальный в ряду полученных материалов фотодинамический эффект. Полученные автором диссертации количественные данные о структуре, составе и оптимальном размере светоизлучающих частиц на основе диоксида кремния являются прекрасной основой для последующего этапа биологических исследований динамики накопления препарата в опухолях экспериментальных животных, возможность прижизненной визуализации опухолей методом люминесцентного биоимиджинга, результатов фармакокинетики и осуществления фотодинамической терапии (ФДТ) *in vivo*.

Достоверность выводов и полученных результатов

Работа выполнена на высоком научно-методическом уровне. В диссертации проанализирован большой материал, полученный с использованием самых современных методов исследования, вполне соответствующих поставленным задачам. Это не позволяет усомниться в достоверности полученных данных. Достоверность результатов подтверждается подробно описанными в экспериментальной части методиками и подходами.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Полученные в диссертации положительные результаты являются стимулом для продолжения дальнейших исследований светоизлучающих кластерных комплексов молибдена как потенциальных агентов оптической тераностики.

Замечания по диссертации

Несмотря на очевидные достоинства диссертационной работы имеется ряд замечаний. Прежде всего вызывает сожаление то, что автор практически не озадачивался вопросом о механизме возникновения люминесценции и фотодинамического эффекта в полученных им материалах, а также механизме воздействия матрицы на различные энергетические переходы в кластерном ядре при его возбуждении. Автор использует термин «люминесценция», тогда как имеющаяся в его распоряжении спектральная аппаратура с временным разрешением позволила бы охарактеризовать природу эмиссии (скорее всего, как «фосфоресценции») и предложить схему энергетических переходов, как это сделано в цитируемой самим диссертантом пионерской работе по радиолюминесценции кластерных комплексов молибдена (Kirakci K., Kubát P., Fejfarová K., Martinčík J., Nikl M., Lang K. X-ray inducible luminescence and singlet oxygen sensitization by an octahedral molybdenum cluster compound: A new class of nanoscintillators // *Inorg. Chem.* - 2016. - V. 55, No. 2. - P. 803-809).

Обращение авторов упомянутой работы к радиолюминесценции неслучайно. Использование ионизирующего рентгеновского излучения позволило преодолеть трудности, возникающие при ФДТ из-за сильного поглощения и рассеяния видимого света, используемого обычно для фотовозбуждения сенсibilизатора, при прохождении через биоткань.

В связи с этим, весьма озадачивает отсутствие в диссертации на всех рисунках со спектрами эмиссии образцов точных данных о длине волны возбуждения. Длина волны возбуждения является очень важной фотофизической характеристикой потенциального фотосенсibilизатора, поскольку она должна лежать в области относительной прозрачности биоткани. В тексте диссертации лишь сказано, что возбуждение осуществлялось ртутной лампой с $\lambda \geq 400$ нм (?). Таких данных о длине волны возбуждения образца совершенно недостаточно, чтобы судить о его перспективности в качестве фотосенсibilизатора для ФДТ.

Вызывает недоумение также выражение, использованное на стр. 89: «3@MIL-101 способен генерировать АФК не только *in vitro* (см. главу 3.1.4), но также и в живых клетках». Отсылка к главе 3.1.4 позволяет догадаться, что автор под термином *in vitro* понимает кюветные исследования. Но *in vitro* – это и есть работа на живых клетках.

Есть и ряд досадных опечаток, например, на стр. 123, Рис. 49, где концентрация Радахлорина указана мкг/мл, тогда как для кластеров, помещенных в матрицу диоксида кремния указаны концентрации в мг/мл, что совершенно противоречит содержанию комментария к рисунку.

Следует также сделать замечание по поводу недостаточно грамотного использования слова «апробация» в названии диссертации. Согласно толковому словарю, «апробация» – это процесс одобрения результатов деятельности неким экспертным сообществом. Представление результатов исследований в виде диссертации, по сути дела, и является их апробацией. Автор же данной диссертации использует это слово в смысле «тестирование», что, на наш взгляд, не вполне правильно.

Заключение

Диссертационная работа Ю.А. Воротникова на тему «Получение люминесцентных материалов на основе октаэдрических кластерных комплексов молибдена и их апробация в биологических системах», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.01 – неорганическая химия, является законченной научно-квалификационной работой. Несмотря на имеющиеся замечания, научные и практические положения работы можно квалифицировать как решение актуальной задачи в области фундаментальной и прикладной химической науки. Методологический подход, научный уровень и объем проведенных исследований соответствуют современным требованиям к диссертационным работам на соискание степени кандидата химических наук. Научные работы, опубликованные по теме диссертации, и автореферат полностью отражают основные положения диссертационной работы.

Автореферат полностью отражает содержание диссертации и отвечает требованиям ВАК РФ.

Таким образом, по актуальности, объему, уровню проведенных исследований и значимости полученных результатов диссертация полностью соответствует п.9 положения «О порядке присуждения ученых степеней» утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842 (в редакции постановления Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 года № 748), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор, Воротников Юрий Андреевич, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.01 – неорганическая химия.

Диссертационная работа обсуждена, отзыв утвержден и одобрен на Ученом совете ИМХ РАН, протокол № 4 от 28.03.2019.

Кандидат химических наук (02.00.08 – химия элементоорганических соединений),
старший научный сотрудник,
Руководитель сектора хромофорных соединений для медицины,
Института металлоорганической химии
им. Г.А. Разуваева РАН

Л.Г. Клапшина

Доктор химических наук (02.00.08 – химия элементоорганических соединений),
Профессор РАН,
Заместитель директора по научной работе
Института металлоорганической химии
им. Г.А. Разуваева РАН



А.В. Пискунов

Подпись Л.Г. Клапшиной и А.В. Пискунова заверяет
Ученый секретарь ИМХ РАН,
кандидат химических наук

К.Г. Шальнова

Контактная информация

Полное наименование организации: Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт металлоорганической химии им. Г.А. Разуваева Российской академии наук.

Адрес: 603137, Российская Федерация, г. Нижний Новгород, ул. Тропинина, д. 49

Телефон: +7 (831) 462-7709; факс: +7 (831) 462-7497

Адрес электронной почты: office@iomc.ras.ru

Адрес сайта: <http://iomc.ras.ru>