

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Федерального государственного бюджетного учреждения науки
«Федеральный исследовательский центр «Казанский научный центр
Российской академии наук»

Диссертация Ахмадеева Булата Салаватовича «Наноразмерные контрастные агенты на основе комплексов гадолиния с кеплератами и гексарениевыми кластерами» выполнена совместно в лаборатории физико-химии супрамолекулярных систем Института органической и физической химии им. А.Е. Арбузова – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Федеральный исследовательский центр «Казанский научный центр Российской академии наук» (ИОФХ им. А.Е. Арбузова - обособленное структурное подразделение ФИЦ КазНЦ РАН) и на кафедре физической химии Химического института им А.М. Бутлерова Казанского (Приволжского) федерального университета.

В период подготовки диссертационной работы Ахмадеев Булат Салаватович являлся аспирантом очной формы обучения кафедры физической химии Химического института им. А.М. Бутлерова Казанского федерального университета по специальности 02.00.04 физическая химия и младшим научным сотрудником лаборатории Физико-химии супрамолекулярных систем Института органической и физической химии им. А.Е. Арбузова.

В 2016 г. Ахмадеев Б.С. окончил специалитет Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Казанский (Приволжский) федеральный университет» по специальности «Фундаментальная и прикладная химия», специализация «Физическая химия».

Научный руководитель: доктор химических наук Мустафина Асия Рафаэлевна - главный научный сотрудник ИОФХ им А.Е. Арбузова – обособленного структурного подразделения ФИЦ КазНЦ РАН.

Диссертационная работа Ахмадеева Б.С. обсуждалась на заседании научного семинара ИОФХ им. А.Е. Арбузова – обособленного структурного подразделения ФИЦ КазНЦ РАН по направлению «Физическая химия» (протокол № 8 от

22.09.2020 г.). На заседании присутствовали 17 чел. (14 дист.), в т.ч. члены диссертационного совета Д 022.004.02 и Ученого совета ИОФХ им. А.Е. Арбузова – обособленного структурного подразделения ФИЦ КазНЦ РАН:

- 1) д.х.н. Литвинов И.А.
- 2) д.х.н. Балакина М.Ю.
- 3) д.х.н. Романова И.П.
- 4) д.х.н. Яхваров Д.Г.
- 6) д.х.н. Бурилов А.Р.
- 7) д.х.н. Губайдуллин А.Т.
- 8) д.х.н. Мустафина А.Р.

сотрудники института:

- 9) к.х.н. Мусина Э.И.
- 10) к.х.н. Габдрахманов Д.Р.,
- 11) аспирант Ибатуллина М.Р.,
- 12) к.ф.-м.н. Герасимова Т.П.,
- 13) к.х.н. Елистратова Ю.Г.,
- 14) к.х.н. Федоренко С.В.,
- 15) к.х.н. Хазиева А.Р.,
- 16) младший лаборант Файзуллин Б.Р.

Рецензент

- 17) к.х.н. Журавлева Ю.И.

При обсуждении диссертации соискателю были заданы следующие вопросы:

1. д.х.н. Романова И.П. На 6 слайде у вас приведены значения релаксивностей. Хотелось бы подробнее узнать, как и на каком приборе вы проводили эксперименты?
2. д.х.н. Романова И.П. В своем докладе вы сказали, что был использован вольфрам содержащий кеплерат, т.е. фактически уже были попытки создать контрастные агенты на их основе? Или вы выбрали его с учетом литературных данных?
3. д.х.н. Губайдуллин А.Т. В своей работе для стабилизации наночастиц вы используете плуроники. Как вы считаете, механизм взаимодействия плуроников с гексарениевыми и кеплератными комплексами одинаковый? Это приводит к улучшению или ухудшению свойств наночастиц?
4. Губайдуллин А.Т. В вашей работе рассмотрены наночастицы на основе гексарениевых кластеров, молибденовых и гетерометаллических кеплератов. С учетом релаксивностей как их можно выстроить?
5. д.х.н. Бурилов А.Р. Что из себя представляют плуроники? Структура плуроников подразумевает наличие атомов кислорода, могут ли они участвовать каким-либо образом в координации ионов гадолиния?

6. д.х.н. Бурилов А.Р. Во всех случаях вы пишете достаточно точное определенное соотношение реагентов. Какова доказательная база стехиометрии ваших систем?
7. д.х.н. Бурилов А.Р. На всех слайдах вы показываете положение ионов гадолиния на кластерах. Это было как-то доказано?
8. д.х.н. Бурилов А.Р. В своем докладе вы говорили, что размер пор существенно влияет на координацию. Получается, ионы гадолиния проникают внутрь кеплератов?
9. к.х.н. Габдрахманов Д.Р. В работе указаны наночастицы с гидродинамическим радиусом 100 нм. Насколько они стабильны во времени?
10. д.х.н. Бурилов А.Р. Как связан размер пор с координирующей способностью кеплератов?
11. д.х.н. Бурилов А.Р. В работе вы привели результаты по изучению жизнеспособности клеток в присутствии наночастиц. Что вы хотели показать данными результатами?

На все поставленные вопросы соискатель дал исчерпывающие ответы.

С рецензией на работу выступил к.х.н., доцент Журавлева Ю.И.

Рецензия положительная. Диссертация Ахмадеева Б.С. посвящена созданию эффективных и безопасных наноразмерных комплексов гадолиния и изучению возможности их применения в магнитно-резонансной томографии. Магнитно-резонансная томография является известным методом диагностики различных заболеваний и патологий. В настоящее время для получения томографической картины используют контрастные агенты, которые обладают низкой релаксационной эффективностью и, в виду высоких используемых концентраций, токсичностью. Поэтому диссертационная работа Ахмадеева Б.С., посвящённая созданию новых контрастных агентов для магнитно-резонансной томографии, является **актуальной и практически значимой**.

Новизна работы заключается в том, что автором впервые были использованы неорганические лиганды, а именно сферические полиоксометаллаты и гексарениевые халькогенидные кластеры, для создания наноразмерных комплексов Gd^{3+} . Кроме того впервые на основе гексарениевых кластеров были созданы двойные контрастные агенты.

Обсуждение результатов разделено на две части. Первая часть посвящена гадолиний содержащим наноразмерным частицам на основе гексарениевых кластеров: их составу, морфологии, коллоидным, магнитно-релаксационным и люминесцентным свойствам. На их основе получены двойные контрастные агенты, обладающие люминесцентными и магнитно-релаксационными свойствами. Было показано увеличение степени кристалличности наночастиц на основе комплексов гадолиния с гексарениевыми кластерами в ряду халькогенов S-Se-Te, что привело к понижению релаксационности. Кроме того, было показано существенное влияние апикальных групп кластеров на структуру и, соответственно, функциональные

свойства коллоидных частиц. Полученные на медицинском магнитно-резонансном томографе релаксивности для наночастиц на основе сульфидного и селенидного кластеров оказались выше в 3 раза, чем у коммерчески доступных контрастных агентов. Было обнаружено, что перевод кластеров в наночастицы приводит к увеличению интенсивности люминесценции, при этом интенсивность люминесценции коллоидных частиц уменьшалась в ряду Se-S-Te.

Вторая часть обсуждения результатов посвящена коллоидным растворам на основе комплексов гадолиния с кеплератами. В работе впервые представлены гадолиний содержащие коллоидные частицы на основе кеплератов с рекордно высокими значениями релаксивностей, которые выше, чем у коммерческих контрастных агентов более, чем в 20 раз. Были представлены корреляции «структура-свойство», раскрывающие зависимость комплексобразующих свойств кеплератов от их структуры. В частности, было показано, что размер и электронодонорность пор играют первостепенную роль в координации ионов гадолиния. Частотные зависимости релаксивностей показали, что наличие высокого заряда кеплератов способствует более сильному взаимодействию с противоionsами и, как следствие, агрегации комплексов. Была показана эффективность использования гетерометаллического вольфрам-молибден-содержащего кеплерата по сравнению с гомометаллическими. Проведено исследование на растворах, моделирующих плазму крови, а также изучение цитотоксичности коллоидных растворов. В конечном итоге была определена релаксивность коллоидов на медицинском МР-томографе.

В работе рассмотрено влияние структуры неорганических лигандов, а именно, кеплератов и кластеров на функциональные и коллоидные свойства синтезированных наночастиц, что может послужить основой для дальнейшего использования неорганических лигандов для создания контрастных агентов. Таким образом, результаты диссертационной работы имеют **теоретическую значимость**.

При знакомстве с диссертационной работой Ахмадеева Б.С. возникло несколько предложений, не умаляющих значимость работы:

1. Перспективными контрастными агентами являются комплексы гадолиния на основе металлоорганических каркасных структур и квантовых точек. Можно было бы привести их в литературном обзоре.
2. Значения релаксивностей в литературном обзоре приведены без указания индукции и частоты магнитного поля.
3. В работе присутствуют опечатки, пунктуационные и орфографические ошибки.
4. В работе не приведено обсуждение частотных зависимостей для вольфрам-содержащего кеплерата, хотя его приводят как пример самого «перспективного» лиганда для создания контрастного агента.

Ахмадеевым Б.С. опубликовано по теме диссертации 6 статей в рецензируемых научных журналах, индексируемых в WoS и Scopus. Работа апробирована на международных и российских научных конференциях.

Диссертация Ахмадеева Б.С. по своей актуальности, новизне, объему и достигнутым результатам отвечает требованиям, установленным в пп.9-11, 13, 14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации, и является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена важная задача современной физической химии, имеющая практическое и теоретическое значение. Диссертация может представлена в диссертационный совет к защите на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.04 – физическая химия.

С поддержкой работы выступил: д.х.н. Губайдуллин А.Т.

По итогам обсуждения принято следующее **Заключение.**

Работа актуальна. В настоящее время в магнитно-резонансной томографии для более точного определения (уточнения положения) очага патологии или болезни применяют гадолиний содержащие контрастные вещества. При этом, чем большей релаксивностью обладает контрастный агент, тем лучше контрастирование проявляется между тканями и органами в МРТ-изображениях. Используемые в настоящее время контрастные агенты обладают низкой релаксационной эффективностью, поэтому используются достаточно высокие концентрации, что обуславливает токсичность агентов. Попытки создания новых, в частности, наноразмерных, контрастных агентов, согласно литературным данным, не привело к появлению новых коммерческих агентов. Большая часть находится в стадии изучения или отозвана.

Научная новизна работы:

- впервые получены гадолиний содержащие коллоидные наночастицы на основе гексарениевых кластеров и сферических кеплератов;
- впервые на основе комплексов гадолиния с гексарениевыми кластерами получены двойные контрастные агенты обладающие люминесцентными и магнитно-релаксационными свойствами;
- на основе кеплератов были получены гадолиний содержащие коллоидные наночастицы, которые эффективнее коммерческих контрастных агентов в 20 раз;
- впервые установлена корреляция между структурой используемых лигандов и магнитно-релаксационными свойствами их гадолиний содержащих комплексов;
- впервые показано, что высокие значения релаксивности комплексов гадолиния с кеплератами обусловлены замедлением вращения центров Gd^{3+} с сохранением гидратной оболочки;
- установлено влияние агрегации кеплератов и их комплексов на магнитно-релаксационные свойства, выявлена роль в агрегационном поведении наночастиц их гидрофильной стабилизации триблок сополимерами;

- впервые показана зависимость магнитно-релаксационных характеристик гадолиний содержащих коллоидов на основе гексарениевых кластеров от степени их кристалличности наночастиц.

Теоретическая и практическая значимость.

В работе представлены гексарениевые кластеры и кеплераты как неорганические лиганды для ионов гадолиния в качестве альтернативы органическим хелатирующим молекулам, используемым для создания контрастных агентов в МР-томографии. Для неорганических лигандов были рассмотрены факторы, способствующие улучшению магнитно-релаксационных характеристик наночастиц на основе их комплексов с ионами гадолиния, а именно: структурные особенности лигандов (размер внешних пор и природа анионов внутри кеплератных наносфер, природа апикальных групп и халькогенида в ядре гексарениевых кластеров), агрегативное поведение наночастиц и их гидрофильная стабилизация. Представленные корреляции между структурой лигандов и их комплексообразующей способностью, морфологией и коллоидной стабильностью частиц представляют практическую значимость, открывая возможность использования неорганических лигандов, таких как кеплераты и гексарениевые кластеры, для создания высокоэффективных контрастных агентов для МР-томографии. Теоретическую значимость представляет разработанный в работе подход к увеличению магнитно-релаксационных характеристик ионов гадолиния в составе наночастиц и минимизации их цитотоксичности за счет оптимизации размера и морфологии гадолиний содержащих наночастиц.

Ценность научной работы соискателя заключается в выявлении основных структурных факторов комплексообразования гексаядерных кластеров и наноразмерных полиоксометаллатов (кеплератов) для обеспечения эффективного комплексообразования с ионами Gd^{3+} и образования наночастиц с высокими магнитно-релаксационными характеристиками. В работе выявлены эффекты агрегации наночастиц на основе комплексов гадолиния с кластерными и полиоксоометаллатными лигандами на магнитно-релаксационные характеристики ионов Gd^{3+} . Показана роль триблоксополимеров в гидрофильной стабилизации наночастиц. Оптимизация структуры лигандов, мольного соотношения лиганд: Gd^{3+} и размеров образующихся наночастиц позволили достичь баланса между высокими магнитно-релаксационными характеристиками наночастиц и коллоидной и химической стабильностью, в том числе в растворах, моделирующих плазму крови и обладающих низкой цитотоксичностью.

Достоверность результатов. Достоверность полученных результатов подтверждается воспроизводимостью данных, а также применением широкого комплекса различных физико-химических методов исследования. Материалы диссертационной работы опубликованы в высокорейтинговых журналах. Результаты интерпретированы в рамках современных теоретических представлений, выявлено согласие ряда наблюдаемых закономерностей с представленными в литературе тенденциями.

Личное участие автора заключается в анализе литературных данных, в постановке целей и задач работы, проведении и обсуждении экспериментов и написании статей. Автором диссертации лично проделаны эксперименты методами ядерной магнитной релаксации, динамического рассеяния света, спектроскопии электронного поглощения, люминесцентной спектроскопии, подготовлены образцы для проведения экспериментов просвечивающего электронного микроскопа, малоуглового рентгеновского рассеяния, рентгеноструктурного анализа и атомно-эмиссионной спектроскопии.

Основное содержание работы опубликовано в 6 научных статьях в зарубежных журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для публикации научных основных результатов диссертаций на соискание учёных степеней кандидата наук. Результаты диссертации изложены в следующих публикациях:

1) Brylev, K.A. $[\{Re_6Q_8\}(SO_3)_6]^{10-}$ (Q = S or Se) – the most highly charged octahedral cluster complexes: facile synthesis and characterization properties / K.A. Brylev, **B. S. Akhmadeev**, J.G. Elistratova, I. R. Nizameev, A.T. Gubaidullin, K.V. Kholin, I. V. Kashnik, N. Kitamura, S.-J. Kim, Y. V. Mironov, A. R. Mustafina // *Inorg. Chem.* – 2019. – V. 58. – P. 15889-15897.

2) Pizzanelli, S. Trapping of Gd(III) Ions by Keplerate Polymeric Nanocapsules in Water: A 1H Fast Field Cycling NMR Relaxometry Study/ S. Pizzanelli, R. Zairov, M. Sokolov, M. C. Mascherpa, **B. Akhmadeev**, A. Mustafina, L. Calucci // *J. Phys. Chem. C.* – 2019. – V. 123. – P. 18095-18102.

3) Elistratova, J. Aqueous solutions of triblock copolymers used as the media affecting the magnetic relaxation properties of gadolinium ions trapped by metal-oxide nanostructures / Elistratova J., **Akhmadeev, B.**, Korenev V., Sokolov M., Nizameev I., Ismaev I., Kadirov M., Sapunova A., Voloshina A., Amirov R., Mustafina A. // *J. Mol. Liq.* – 2019. – V. 296. – P. 111821.

4) Elistratova, J. Self-assembly of Gd³⁺-bound keplerate polyanions into nanoparticles as a route for synthesis of positive MRI contrast agents of the structure on the magnetic relaxivity/ J. Elistratova, **B. Akhmadeev**, V. Korenev, M. Sokolov, I. Nizameev, A. Gubaidullin, A. Voloshina, A. Mustafina // *Soft Matter.* – 2018. – V. 14. – P. 7916-7925.

5) Elistratova, J. Structure optimization for enhanced luminescent and paramagnetic properties of hydrophilic nanomaterial based on heterometallic Gd-Re complexes/ J. Elistratova, **B. Akhmadeev**, A. Gubaidullin, M. Shestopalov, A. Solovieva, K. Brylev, K. Kholin, I. Nizameev, I. Ismaev, M. Kadirov, A. Mustafina // *Mater. Des.* – 2018. – V. 146. – P. 49-56.

6) Elistratova, J. Nanoscale hydrophilic colloids with high relaxivity and low cytotoxicity based on Gd(III) complexes with Keplerate polyanions / J. Elistratova, **B. Akhmadeev**, A. Gubaidullin, V. Korenev, M. Sokolov, I. Nizameev, A. Stepanov, I. Ismaev, M. Kadirov, A. Voloshina and A. Mustafina // *New J. Chem.* – 2017. – V. 41. – P. 5271-5275.

В диссертации автор ссылается на собственные опубликованные работы. В тексте диссертации отсутствуют материалы без ссылки на авторов или источник заимствования.

По материалам диссертации опубликованы тезисы 5 докладов на международных и всероссийских конференциях.

Специальность, которой соответствует диссертация.

Диссертационная работа Ахмадеева Б.С. «Наноразмерные контрастные агенты на основе комплексов гадолиния с кеплератами и гексарениевыми кластерами» соответствует п. 4 «Теория растворов, межмолекулярные и межчастичные взаимодействия» и п. 5 «Изучение физико-химических свойств систем при воздействии внешних полей, а также в экстремальных условиях высоких температур и давлений» паспорта специальности 02.00.04 Физическая химия.

Научный семинар по направлению «Физическая химия» Института органической и физической химии им. А.Е. Арбузова – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Федеральный исследовательский центр «Казанский научный центр Российской академии наук» считает, что по актуальности, научной и практической значимости, достоверности полученных результатов, объему, целостности и законченности диссертационная работа Ахмадеева Б.С. «Наноразмерные контрастные агенты на основе комплексов гадолиния с кеплератами и гексарениевыми кластерами» соответствует требованиям, предъявляемым к диссертационным работам на соискание учёной степени кандидата химических наук по специальности 02.00.04 – Физическая химия.

Заключение принято на заседании расширенного научного семинара по направлению «Физическая химия» (протокол № 8 от 22.09.2020 г.). Присутствовали: 17 чел. (14 дист.). Итоги голосования: «За» – 17, «Против» – нет, «Воздержавшихся» – нет.

Заключение рекомендовано к утверждению на заседании Ученого совета ИОФХ им. А.Е. Арбузова – обособленного структурного подразделения ФИЦ КазНЦ РАН (протокол № 7 от 24 сентября 2020 г.). Присутствовали: 19 чел. (дист). Итоги голосования: «За» – 19, «Против» – нет, «Воздержавшихся» – нет.

Руководитель
ИОФХ им. А.Е. Арбузова – обособленного
структурного подразделения ФИЦ КазНЦ РАН,
доктор химических наук, профессор

Карасик А.А.

Председатель научного семинара по направлению
«Физическая химия»
ИОФХ им. А.Е. Арбузова – обособленного
структурного подразделения ФИЦ КазНЦ РАН,
доктор химических наук, профессор

Литвинова И.А.

Ученый секретарь
ИОФХ им. А.Е. Арбузова – обособленного
структурного подразделения ФИЦ КазНЦ РАН,
доктор химических наук, доцент

Романова И.П.