

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Федерального государственного автономного образовательного учреждения
высшего образования «Казанский (Приволжский)
федеральный университет»

Диссертация Ахмадеева Булата Салаватовича «Наноразмерные контрастные агенты на основе комплексов гадолия с кеплератами и гексарениевыми кластерами» выполнена совместно на кафедре физической химии Химического института им. А.М. Бутлерова Казанского Приволжского Федерального университета и 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).

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 института органической и физической химии им. А.Е. Арбузова – обособленного структурного подразделения ФГБУН «Федеральный исследовательский центр «Казанский научный центр Российской академии наук».

Диссертационная работа обсуждалась на заседании кафедры физической химии Химического института им. А.М. Бутлерова Казанского федерального университета 6 октября 2020 г. (протокол № 5 от 6 октября 2020). Председателем заседания являлся доктор химических наук, профессор Соломонов Борис Николаевич. На заседании присутствовали:

- 1) Д.х.н. Соломонов Б.Н.
- 2) Д.х.н. Егорова С.Р.
- 3) Д.т.н. Ламберов А.А.
- 4) Д.х.н. Горбачук В.В.
- 5) Д.х.н. Седов И.А.
- 6) Д.х.н. Верещагина Я.А.
- 7) Д.х.н. Киселев В.Д.
- 8) Г.н.с. ИОФХ им. А.Е. Арбузова, научный руководитель Мустафина А.Р.
- 9) К.х.н., рецензент Журавлева Ю.И.
- 10) К.х.н. Заиров Р.Р.
- 11) К.х.н. Носов Р.В.
- 12) К.х.н. Хачатрян А.А.
- 13) К.х.н. Зиганшин М.А.
- 14) К.х.н. Герасимов А.В.
- 15) К.х.н. Ракипов И.Т.
- 16) К.х.н. Галухин А.В.
- 17) М.н.с. Зубайдуллина Л.С.
- 18) Ассистент Ягофаров М.И.
- 19) Аспирант Николаев И.А.
- 20) Аспирант Петров А.А.
- 21) Аспирант Лапук С.Е.

При обсуждении диссертации соискателю были заданы следующие вопросы:

Д.х.н. Горбачук В.В. Казалось бы, чем больше гадолия в комплексе, тем больше должна быть релаксивность. Почему же у вас приведены обратные зависимости?

К.х.н. Галухин А.В. В начале доклада вы сказали, что коммерческие наноразмерные контрастные агенты были отозваны. Можете объяснить, с чем это связано?

К.х.н. Галухин А.В. Сами комплексы вы сами синтезируете?

К.х.н. Зиганшин М.А. Булат, можно вас попросить еще раз рассказать о факторах, влияющих на релаксивность и сам механизм релаксивности? Что будет, если мы будем измерять релаксивность в дейтерированной воде?

Д.т.н. Ламберов А.А. А какова токсичность данных соединений? На основе ваших результатов вы можете официально сказать, что комплексы не токсичны?

Д.х.н. Седов И.А. Вопрос по последнему выводу. Можете ли вы более подробно рассказать о цитотоксичности? В каких единицах она выражается? Как вы ее определяли? Не связана ли токсичность наночастиц с цианидными группами?

К.х.н. Герасимов А.В. Мы говорим про цитотоксичность. А про общую цитотоксичность что-нибудь можете сказать? Как ваши комплексы в целом влияют на организм? Негативно, позитивно или вообще никак?

К.х.н. Зиганшин М.А. Что вы можете сказать про стабильность ваших систем? Вы не пробовали ускорить процесс старения ваших комплексов?

Д.х.н. Киселев В.Д. А заморозка разрушает ваши наночастицы? А вот на фоне литературных работ как выглядят ваши наночастицы? Наверно, конкуренция большая?

Д.х.н. Егорова С.Р. Вы при синтезе ваших соединений вносили какие-либо примеси? Определяли их влияние на релаксивность?

Д.х.н. Горбачук В.В. А что будет если к вашим частицам специально добавить какие-либо примеси? Ведь, например, в крови есть много различных веществ

Ассистент Ягофаров М.И. Насколько близки концентрации ваших наночастиц и различных катионов раствора Дульбеко?

К.х.н., рецензент Журавлева Ю.И. В своей работе наночастицы на основе кластеров вы называли двойными контрастными агентами. Откуда такое название?

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

Рецензия положительная. Диссертационная работа Ахмадеева Б.С. посвящена созданию новых наноразмерных комплексов гадолиния и возможности их использования в качестве контрастных агентов. Магнитно-резонансная томография широко используемый метод диагностики различных заболеваний. В настоящее время для улучшения томографической картины используют контрастные агенты, которые обладают низкой релаксационной эффективностью и токсичностью. Поэтому диссертационная работа Ахмадеева Б.С., посвящённая созданию эффективных и безопасных контрастных агентов для магнитно-резонансной томографии, является **актуальной и практически значимой**

Результаты работы отличаются **новизной**. В ходе выполнения работы автором впервые были использованы кеплераты, представляющие сферические полиоксометаллаты, и гексарениевые халькогенидные кластеры для создания наноразмерных комплексов Gd^{3+} . В работе были отражены подходы к увеличению релаксивности за счет использования неорганических лигандов. Кроме того впервые были созданы двойные контрастные агенты на основе гексарениевых кластеров.

Первая часть обсуждения результатов посвящена синтезу и изучению гадолиний содержащих наноразмерных частиц на основе гексарениевых кластеров: состава, морфологии, коллоидных, магнитно-релаксационных и люминесцентных свойств. На их основе впервые получены двойные контрастные агенты, обладающие люминесцентными и магнитно-релаксационными свойствами. В работе было показано влияние природы халькогена и апикальной цианидной группы на структуру, морфологию и функциональные свойства наночастиц. В частности было показано, что в ряду халькогенов S-Se-Te наблюдается увеличение степени кристалличности, что приводит к понижению релаксивности. Было

обнаружено, что перевод кластеров в наночастицы приводит к увеличению интенсивности люминесценции.

Вторая часть обсуждения результатов посвящена коллоидным наночастицам на основе комплексов гадолиния с кеплератами. Автором были получены частицы с рекордно высокими значениями релаксивностей, которые эффективнее коммерчески доступных контрастных агентов более чем в 20 раз. Было изучено влияние различных структурных блоков, таких как линкеры, пентагоны и анионы, на комплексообразование. В частности, было показано, что размер и электронодонорность пор существенно влияет на координацию ионов гадолиния. Наличие высокого заряда кеплератов способствует агрегации комплексов. Была показана эффективность использования гетерометаллического вольфрам содержащего кеплерата по сравнению с гомометаллическими. Проведено исследования на растворах моделирующих плазму крови, а так же изучение цитотоксичности коллоидных растворов. В конечном итоге была определена релаксивность коллоидов на медицинском МР-томографе

Изученные соотношения «структура-свойство» синтезированных наночастиц послужат основой для дальнейшего использования неорганических лигандов для создания контрастных агентов. Таким образом, результаты диссертационной работы имеют **теоретическую значимость**.

1. При знакомстве с диссертационной работой Ахмадеева Б.С. возникло несколько предложений, не умаляющих значимость работы:
2. В литературном обзоре можно включить наноразмерные контрастные агенты на основе металлорганических каркасных структур и квантовых точек.
3. В литературном обзоре обсуждаются релаксивности без указания индукции и частоты магнитного поля.
4. В работе присутствуют опечатки, пунктуационные и орфографические ошибки
5. В работе не приведено обсуждение частотных зависимостей для вольфрам содержащего кеплерата, хотя его приводят как самого «перспективного» лиганда для создания контрастного агента

По теме диссертации Ахмадеевым Б.С. опубликовано 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

По итогам обсуждения принято следующее **Заключение:**

Работа актуальна. Магнитно-резонансная томография является широко используемым методом для диагностики различных заболеваний, в частности раковых опухолей. Для более точного определения очага патологии или болезни применяют гадолиний содержащие контрастные вещества. При этом, чем выше магнитно-релаксационные характеристики, тем лучший контрастный эффект проявляется МРТ-изображениях. Используемые в настоящее время контрастные агенты на основе молекулярных хелатов обладают низкой релаксационной эффективностью, поэтому используют достаточно высокие концентрации, что обуславливает их токсичность. Созданные за последние десятилетия более эффективные контрастные агенты были отозваны или не нашли большого распространения.

Научная новизна работы:

- впервые для создания контрастных агентов были использованы гексарениевые кластеры и сферические полиоксометаллаты.
- впервые получены гадолиний содержащие коллоидные наночастицы на основе гексарениевых кластеров и сферических кеплератов;
- 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 содержащими комплексами;
- впервые показано, что высокие значения релаксивности обусловлены замедлением вращения гадолиниевых центров с сохранением координационных молекул воды;
- установлено влияние агрегации кеплератов и их комплексов на магнитно-релаксационные свойства;
- впервые показана зависимость магнитно-релаксационных характеристик гадолиний содержащих коллоидов на основе гексарениевых кластеров от степени их кристалличности;
- выявлена роль гидрофильной стабилизации наночастиц;

Теоретическая и практическая значимость. В работе представлены основополагающие корреляции «структура-свойство» лигандов, которые раскрывают возможность использования полиоксометаллатов и гексарениевых кластеров для создания эффективных контрастных агентов для МР-томографии. В работе представлены оптимизация размера и морфология гадолиний содержащих наночастиц как способ увеличения магнитных свойств и минимизации их цитотоксичности.

Ценность научной работы соискателя: Выявлены основные структурные факторы комплексообразования гексаядерных кластеров и кеплератов, влияющих на эффективное связывание с ионами Gd^{3+} и приводящие к образованию наночастиц с высокими магнитно-релаксационными характеристиками. В работе

также показаны эффекты агрегации наночастиц на основе комплексов гадолиния с кластерными и полиоксометаллатными лигандами на магнитно-релаксационные характеристики ионов Gd^{3+} , а также выявлена роль триблок сополимеров в гидрофильной стабилизации наночастиц. Оптимизация структуры лигандов, мольного соотношения лиганд: Gd^{3+} , размеров образующихся наночастиц позволили достичь баланса высоких магнитно-релаксационных характеристик наночастиц с коллоидной и химической стабильностью, в том числе в растворах, моделирующих плазму крови, а также с низкой цитотоксичностью.

Достоверность результатов. Достоверность полученных результатов, подтверждается воспроизводимостью результатов, а так же применением широкого комплекса различных физико-химических методов исследования. Материалы диссертационной работы опубликованы в высокорейтинговых журналах.

Личное участие автора заключается в анализе литературных данных, посвященных контрастным агентам, в постановке целей и задач работы, проведении и обсуждении экспериментов, и написании статей. Ахмадеевым Б.С. лично выполнены эксперименты методами динамического рассеяния света, спектроскопии электронного поглощения, ядерной магнитной релаксации, люминесцентной спектроскопии, так же подготовлены образцы для проведения экспериментов ПЭМ, МУРР, РСА. АЭС

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 6 научных статей в зарубежных журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для публикации научных основных результатов диссертаций на соискание учёных степеней кандидата наук. Результаты диссертации достаточно полно 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 Polyanionic 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 Gd^{3+} -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 Kepleratepolyanions / 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.

По материалам диссертации также опубликовано 5 тезисов докладов с всероссийских и международных конференций.

Диссертационная работа Ахмадеева Б.С. удовлетворяет всем требованиям Постановления Правительства РФ «О порядке присуждения ученых степеней». В диссертации соискатель ссылается на собственные опубликованные работы. В тексте диссертации отсутствуют материалы без ссылки или источник заимствования.

Специальность, которой соответствует диссертация.

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

Диссертационная работа Ахмадеева Б.С. «Наноразмерные контрастные агенты на основе комплексов гадолиния с кеплератами и гексарениевыми кластерами» рекомендуется к защите на соискания степени кандидата химических наук по специальности 02.00.04 – Физическая химия (химические науки).

Заключение принято на заседании кафедры физической химии Химического института им. А.М. Бутлерова Казанского федерального университета (протокол № 5 от 6 октября 2020 г.). Присутствовали: 21 чел. Итоги голосования: «За» - 21, «Против» - нет, «Воздержавшихся» - нет.

Председатель заседания кафедры физической
Химии Химического института им. А.М. Бутлерова
Казанского федерального университета,
доктор химических наук, профессор

Соломонов Б.Н.