

**Отзыв официального оппонента
на диссертационную работу Файзуллина Булата Айваровича
«ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ НАНОЧАСТИЦЫ НА ОСНОВЕ КОМПЛЕКСОВ Au(I) И
Ag(I) С ЦИКЛИЧЕСКИМИ P,N-ЛИГАНДАМИ И ГЕКСАРЕНИЕВЫМИ И
ГЕКСАМОЛИБДЕНОВЫМИ КЛАСТЕРНЫМИ АНИОНАМИ»,
представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук
по специальности 1.4.4. Физическая химия**

На сегодняшний день изучению фотофизических свойств и биологической активности молекулярных комплексов Au(I) и Ag(I) уделяется большое внимание, что обусловлено их полифункциональностью и возможностью применения в качестве клеточных маркеров и терапевтических агентов. В то же время, существует ряд ограничений, а именно слабая растворимость комплексов в воде, низкая биодоступность и устойчивость в биологических средах, малая селективность по отношению к молекулам мишеням. В этом плане интерес представляет применение наноразмерного подхода для создания наноструктур на основе молекулярных комплексов Au(I) и Ag(I), что позволяет модифицировать их растворимость, биологическую активность и путь клеточного проникновения.

Именно поэтому диссертационная работа Файзуллина Б.А., посвященная созданию и исследованию свойств наночастиц на основе комплексов Au(I) и Ag(I) с циклическими P,N-лигандами и гексарениевыми и гексамолибденовыми кластерными анионами, установлению закономерностей их формирования, взаимосвязи строения, морфологии и проявления фотофизических и биоактивных свойств, является **актуальной** для физической химии.

Работа Файзуллина Б.А. изложена на 172 страницах, состоит из введения, трех глав, заключения, списка цитируемой литературы (200 литературных источников), приложения, включает 86 рисунков, 3 схемы и 24 таблицы.

В литературном обзоре рассмотрен ряд функциональных супрамолекулярных наноструктур, включающих органические, гибридные органо-неорганические наноматериалы, металл-органические координационные структуры. Особое внимание уделено теоретическим основам проявления и способами управления фотофизическими свойствами комплексов Au(I) и Ag(I). Раскрыты современные направления исследований в данной области. Анализ литературных данных позволил обоснованно выбрать объекты исследования, формулировать цель и основные задачи исследования.

Во второй главе экспериментальной части, даны характеристики объектов исследования, методики синтеза наноструктур. Описаны физико-химические методы, применяемые в работе.

Третья глава, посвящена обсуждению результатов исследования. Объектами исследования являлись наноструктуры на основе комплексов Au(I) с диазидифосфациклооктановым лигандом и комплекса Ag(I) с фосфоанопиридиновым лигандом. В работе реализованы два основных подхода: получение люминесцентных наночастиц на основе нейтрального, нерастворимого в воде аминофосфинового комплекса $(AuCl)_2L$, где агрегация инициируется сменой растворителя, с последующей стабилизацией полученных наночастиц молекулами полиэтиленимина (ПЭИ); и получение гетерометаллических наноструктур комплексов Au(I) и Ag(I) с гексамолибденовыми и гексарениевыми кластерами с различными анионными заместителями. Полученные наночастицы были охарактеризованы комплексом физико-химических методов, исследованы их фотофизические свойства, взаимодействие с биоактивными молекулами, цитотоксичность, клеточная интернализация и внутриклеточное распределение наночастиц, что позволило оценить потенциал наночастиц в биомедицинском применении.

Результаты, полученные Файзуллиным Б.А. при выполнении работы, обладают **научной новизной, теоретической и практической значимостью**.

Диссертантом были оптимизированы методики синтеза, получены и охарактеризованы стабилизированные ПЭИ наночастицы на основе комплекса Au(I) с диазидифосфациклооктановым лигандом. Впервые показано, что данные наноструктуры в водных растворах проявляют сенсорные свойства по отношению к биомолекулам, содержащим сульфгидрильные группы. Оценено взаимодействие полиэлектролит-стабилизированных наночастиц $(AuCl)_2L$ с молекулами белков.

Впервые получены и охарактеризованы гетерометаллические наночастицы катионных $[Au_2L_2]^{2+}$ блоков с гексамолибденовыми $[Mo_6I_8(L')_6]^{2-}$ ($L'=I^-, CH_3COO^-$) и гексарениевыми $[Re_6Q_8(OH)_6]^{4-}$ ($Q=S^{2-}, Se^{2-}$) анионными кластерами. Найдено, что в зависимости от структуры кластерных комплексов меняется их степень кристалличности и размер наночастиц, что влияет на их агрегационное поведение, цитотоксичность и внутриклеточное распределение. Исследована фотодинамическая активность наночастиц с гексамолибденовыми кластерами, показано что в случае $[Mo_6I_8(CH_3COO^-)_6]^{2-}$ наблюдается двукратное снижение активных форм кислорода. При облучении клеточных образцов раковых клеток, инкубированных наночастицами на основе гексамолибденовых кластеров, наблюдается повышенная цитотоксичность. Для гексарениевых кластеров выявлена способность к протонированию кластерного блока с высвобождением цитотоксичного комплекса $[Au_2L_2]^{2+}$ в условиях повышенной кислотности. Методом лазерной конфокальной микроскопии установлена лизосомальная локализация наночастиц, которая коррелирует с цитотоксической активностью свободного комплекса $[Au_2L_2]^{2+}$.

Для гетерометаллических наноструктур на основе комплекса Ag(I) с фосфоланопиридиновым лигандом ($[Ag_2L_2]^{2+}$) с гексарениевыми кластерами состава $[{Re_6S_8}(L')_6]^{4+}$ ($L' = SO_3^{2-}, CN^-, OH^-$) **впервые выявлено** влияние апикального лиганда L' на координирующую способность кластеров с комплексом Ag(I), люминесцентные свойства наночастиц, в том числе при взаимодействии с биотиолами. Показано, что для наночастиц на основе $[{Re_6S_8}(CN)_6]^{4-}$ кластера наблюдается значительное увеличение интенсивности люминесценции и времени жизни.

Для наночастиц Ag(I) с $[{Re_6S_8}(OH)_6]^{4+}$ методом АЭС **впервые установлены** стехиометрические соотношения компонентов в зависимости от pH растворов исходного кластера. При этом наблюдается изменение размеров наночастиц и их люминесцентных свойств. По данным рентгеновской дифракции, ИК-спектроскопии, АЭС установлена координация лиганда комплекса $[Ag_2L_2]^{2+}$ по локализованным на поверхности наночастиц атомам серебра.

Координация атомов серебра с мостиковыми атомами серы гексарениевыми кластерами обеспечивает стабильность наночастиц в слабокислых условиях. При этом при протонировании кластера реализуется «эффект протонной губки», обеспечивающий быстрое лизосомальное высвобождение наночастиц.

Дополнительно автором исследовано влияние поверхностной модификации наночастиц Ag(I) на основе гексарениевых кластеров молекулами ПЭИ и лизоцимом на цитотоксическую активность. Установлена корреляция пути гибели раковых клеток от типа поверхностного модификатора со способностью наноструктур к взаимодействию с внутриклеточным тиолом глутатионом.

Теоретическая значимость данной работы заключается в получении фундаментально значимых результатов по установлению взаимосвязи структуры наночастиц Au(I) и Ag(I) с проявляемыми фотофизическими и биоактивными свойствами.

Для оценки **практического использования** синтезированных наночастиц в работе проведено комплексное исследование цитотоксичности, клеточной интернализации и внутриклеточного распределения. Продемонстрирована возможность биовизуализации клеточного проникновения разработанных наноструктур, что демонстрирует потенциал их практического применения.

Диссертант при выполнении работы использовал современные методы исследования, что в сочетании с высоким уровнем обсуждения полученных результатов, сопоставления с известными литературными данными, не оставляет сомнений в их достоверности, а также **обоснованности сделанных на их основе научных положений и выводов.**

Принципиальных замечаний к диссертации у меня **нет**. В качестве замечаний и пожеланий хотелось бы отметить следующее.

1. В экспериментальной части отсутствуют структурные формулы, используемых в работе органических лигандов.
2. Неудачно выбраны условные обозначения лигандов (L и L), а также анионных заместителей в кластерах (L' и L'), что затрудняет чтение.
3. Данные ДРС (Таблицы 8, 14, 20) вызывают сомнения. Индекс полидисперсности близкий и равный 1 не дает возможности корректно охарактеризовать размер частиц. При таком значении PDI данный образец является слишком полидисперсным для анализа на приборе Malvern.
4. Данные ИК-спектроскопии (стр. 89) требуют отнесений основных характеристических полос поглощения, а не просто наглядного представления.
5. Чем обусловлено увеличение люминесценции и времени жизни для наночастиц Ag(I) на основе $[\{Re_6S_8\}(CN^-)_6]^{4-}$ кластера?
6. Присутствуют неудачные выражения, обусловленные переводом англоязычных терминов.

Данные замечания не снижают общей высокой оценки работы.

Диссертация хорошо апробирована, материалы работы докладывались на международных конференциях различного уровня.

Автореферат и опубликованные в научной печати работы (6 статей в высокорейтинговых международных журналах, 3-х тезисов докладов) **полно отражают основные научные результаты, положения и выводы**, приведенные в диссертации.

Оценивая диссертационную работу Файзуллина Б.А. «Функциональные наночастицы на основе комплексов Au(I) и Ag(I) с циклическими P,N-лигандами и гексарениевыми и гексамолибденовыми кластерными анионами», считаю, что она обладает актуальностью, научной новизной, практической значимостью, обоснованностью выводов и достоверностью полученных результатов, соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 года (в ред. от 11.09.2021), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, и является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задачи получения функциональных наночастиц Au(I) и Ag(I) с циклическими P,N-лигандами и гетерометаллическими кластерами, установления взаимосвязи строения и проявляемых фотофизических и биоактивных свойств, что имеет существенное значение для развития физико-химических основ создания новых полифункциональных наноматериалов.

Считаю, что Файзуллин Булат Айварович заслуживает присуждения ему ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.4. Физическая химия.

Доктор химических наук, доцент,
профессор кафедры физической и коллоидной химии
Федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования
«Казанский национальный исследовательский
технологический университет»,
специальность (02.00.04 - физическая химия)

Селиванова Наталья Михайловна

19.12.2022

420015 Казань, ул. К.Маркса 68. тел. 8432314177
natsel@mail.ru