

Відгук офіційного опонента
на дисертаційну роботу Сліпкань Анастасії Валеріївни
"Синтез та властивості наночасток цирконій гідрофосфату,
навантажених комплексними сполуками диренію(III)", представлену на
здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук
за спеціальністю 02.00.01 – неорганічна хімія

Комплексні сполуки перехідних металів розглядаються, а в ряді випадків вже застосовуються, як перспективні лікарські препарати з протипухлинною, нефро- та гепатопротекторною активністю тощо. Сполуки ренію(III) є перспективними кандидатами для розробки нових протипухлинних препаратів, оскільки їх біологічна активність показана в ряді експериментів. Дослідження таких сполук, зокрема, способів доставки в біологічні об'єкти (зокрема, в клітини) та, відповідно, розробка методів введення таких сполук в носії для доставки, аналіз їх стабільності в розчинах, вивчення складу систем "сполука ренію-носій для доставки" є важливими задачами, вирішення яких стане істотним кроком до розробки нових ефективних лікарських засобів. Крім того, варто відзначити, що дослідження перетворень сполук ренію(III) в різних умовах, їх реакційної здатності само по собі є важливою задачею неорганічної хімії. З огляду на це, робота А.В.Сліпкань є безумовно актуальною.

Актуальність роботи А.В.Сліпкань також підтверджується тим, що вона виконувалася у рамках наукових досліджень кафедри неорганічної хімії ДВНЗ "Український державний хіміко-технологічний університет" за держбюджетними НДР: "Координаційні сполуки Re(I,III) та Zr(IV) як основа для синтезу нових біологічно активних речовин та функціональних матеріалів" (державний реєстраційний номер 0114U002488, 2014-2016 рр.); "Сполуки та матеріали подвійного призначення на основі координаційних та гібридних систем" (державний реєстраційний номер 0116U001717, 2016-2020 рр.); "Цілеспрямований синтез сполук ренію в низьких ступенях окиснення та їх наночасток з біологічною активністю" (державний реєстраційний номер 0117U001159, 2017-2019 рр.); "Розробка наносистем для спрямованої

доставки лікарських препаратів" (державний реєстраційний номер 0117U006416, 2017-2020 рр.).

Мета роботи А.В.Сліпкань полягала в синтезі наночастинок гідрофосфату цирконію, навантажених комплексними сполуками диренію(III) і системою комплексна сполука диренію(III)/цис-платин та у встановленні їх фізичних та хімічних властивостей.

Дисертаційна робота А.В.Сліпкань є логічним завершеним науковим дослідженням. Вона складається з анотації, вступу, п'яти розділів, висновків, списку використаних джерел (118 найменувань) на 14 сторінках, п'яти додатків. Загальний обсяг дисертації складає 159 сторінок друкованого тексту (з них 13 сторінок – додатки). Дисертація містить 9 таблиць, 87 рисунків (з них 12 рисунків у додатках) та 3 діаграми.

У **вступі** дисертаційної роботи обґрунтовано актуальність обраної теми, визначені мета та завдання дослідження, представлені наукова новизна та практична значимість отриманих результатів.

В **першому розділі** на основі аналізу даних літератури наведено загальну характеристику комплексних сполук з почверними зв'язками метал-метал. Огляд літератури написано з акцентом на дослідження біологічної активності таких сполук, а саме, їх застосування як протипухлинних агентів. Розглянуто застосування лікарських препаратів з нанорозмірними носіями.

У **другому розділі** описано методики проведення експериментів, використані методи дослідження. Зокрема, описано методи синтезу нових речовин, методики контролю вивільнення сполук ренію з міжшарового простору наночастинок гідрофосфату цирконію, якісну реакцію на почверний зв'язок Re–Re, методи визначення розміру наночастинок тощо.

В **третьому розділі** описано результати дослідження продуктів інтеркаляції комплексних сполук диренію(III) у наночастинок гідрофосфату цирконію. В роботі контролювали перетворення комплексної сполуки диренію(III) в процесі інтеркаляції в шари гідрофосфату цирконію. Інтеркаляцію проводили за $\text{pH}=2,2$, в умовах, де кластерний фрагмент Re–Re є стабільним.

Для визначення можливих перетворень різних сполук ренію(III) в розчинах досліджено зміну їх електронних спектрів поглинання в розчинах від часу. Показано, що електронні спектри розчинів *цис*- $\text{Re}_2(\text{RCOO})_2\text{Cl}_2 \cdot 2\text{DMCO}$, *транс*-тетрахлородо- μ -карбоксилатів диренію(III) в ізопропанолі за 5 діб змінюються несуттєво, але спектри розчинів $\text{Re}_2(\text{RCOO})_3\text{Cl}_3$ зазнають більших змін.

Автор проводить ретельний аналіз електронних спектрів систем, в яких комплексні сполуки диренію(III) вводяться у наночастинки гідрофосфату цирконію, та робить висновок, що особливості поведінки комплексних сполук різних типів в процесі інтеркаляції відмінні. В розділі показано, що інтеркаляція *цис*-тетрахлородо- μ -карбоксилатів та дихлоротетра- μ -карбоксилатів диренію(III) перебігала без зміни структурного типу сполуки, у випадку *транс*-тетрахлородо- μ -карбоксилатів диренію(III) відбувалася координація до шарів наночастинок з відщепленням аксіальних лігандів, а в результаті реакції комплекс диренію(III) зазнавав *транс-цис*-перетворення із розірванням димерного ланцюжка; трихлоротри- μ -карбоксилати диренію(III) у результаті інтеркаляції також переходили в *цис*-конфігурацію із розривом полімерних фрагментів вихідної сполуки. Крім того, фосфатна група носія координується в екваторіальне положення відносно фрагменту Re–Re, що є унікальною особливістю сполук цього структурного типу.

За даними рентгенофазового аналізу зразків, що містили комплекси ренію та гідрофосфат цирконію, автор робить висновок про утворення нових фаз в результаті інтеркаляції. Міжшарові відстані гідрофосфату цирконію в таких системах зменшуються у порівнянні з вихідною сполукою цирконію. Такі зміни можуть пояснюватися зв'язуванням сусідніх шарів за рахунок координації атому кисню фосфатної групи до кластерних фрагментів Re_2 .

В цьому розділі також представлено результати дослідження продуктів введення сполук ренію в частинки гідрофосфату цирконію методами ІЧ-спектроскопії та скануючої електронної мікроскопії (SEM) і трансмісійної електронної мікроскопії (ТЕМ), електрофоретичного розсіювання світла (ЕФРС). На основі даних SEM автор відзначає, що процес інтеркаляції впливає на морфологію осаду, а розмір наночастинок змінюється в залежності

від структурного типу комплексної сполуки диренію(III). Зміна розміру частинок пояснюється інтеркаляцією сполук ренію або агрегацією частинок після інтеркаляції. Результати дослідження методами СЕМ, ТЕМ і визначення розмірів частинок методом ЕФРС в цілому узгоджуються між собою. Одержані частинки гідрофосфату цирконію, що містять сполуки ренію, також досліджено методами термічного аналізу і енергодисперсійної спектроскопії, за результатами вимивання сполук ренію розчинами соляної кислоти проаналізовано вміст цього металу в них.

В роботі вивчено вивільнення сполук ренію з наночастинок гідрофосфату цирконію. На мою думку, важливим результатом роботи є висновок про те, що сполуки ренію під час доставки до клітини-мішені не будуть "вимиватися" у плазмі крові та здорових клітинах, але в клітинах пухлини за більш низьких значень рН буде відбуватися їх вивільнення, що має важливе значення для протипухлинної терапії.

В **четвертому розділі** описано синтез та властивості продуктів інтеркаляції системи Re(III)/cis -діаміндихлороплатина(II) (цисплатин) в частинки гідрофосфату цирконію у мольному співвідношенні $\text{Re(III)/цисплатин/наночастинки} = 4/1/20$. Таке співвідношення обрано за результатами попередніх біологічних досліджень. Встановлено, що у міжшаровий простір частинок гідрофосфату цирконію інтеркалюється цисплатин, комплексна сполука диренію(III) та продукт їх взаємодії.

По результатах досліджень електронних спектрів розчинів, в яких проходила інтеркаляція системи Re(III)/цисплатин у міжшаровий простір наночастинок, автор робить висновок про координацію цисплатину в аксіальні положення комплексної сполуки диренію(III).

Продукти інтеркаляції проаналізовано методом рентгенофазового аналізу. Зміни на дифрактограмах при введенні в наночастинки сполук ренію і цисплатину пояснюються відмінностями в розташуванні таких комплексних сполук між шарами гідрофосфату цирконію. Автор робить припущення, що цисплатин виконує роль преінтеркалятора, розширюючи міжшаровий простір гідрофосфату цирконію для вільної інтеркаляції комплексу ренію(III). У той же час наночастинки, навантажені системою диреній(III)-цисплатин, у

більшості випадків мають менший розмір, ніж наночастинки без цисплатину. Встановлено, що інтеркаляція трихлоротри- μ -карбоксилату диренію(III) веде до збільшення розміру частинок та їх здатності до агломерації. Цікаво, що наночастинки, які містять сполуки Re(III) і цисплатин, мають більшу стабільність у водному розчині у порівнянні з наночастинками без цисплатину.

У **п'ятому розділі** описано біологічні дослідження отриманих продуктів інтеркаляції – наночастинок гідрофосфату цирконію, що містять комплексні сполуки диренію(III) або такі сполуки разом з *цис*-платином.

Для ідентифікації наночастинок – продуктів інтеркаляції – на їх поверхню було іммобілізовано родамін-В, що має флуоресценцію при освітленні УФ-світлом. Вперше було отримано флуоресцентні наночастинки, які містять комплексні сполуки та ренію(III). Показано біосумісність таких систем з еритроцитами та встановлено, що із збільшенням концентрації наночастинок процес накопичення флуоресцентної речовини відбувається більш інтенсивно. Досліджено цитотоксичність продуктів інтеркаляції на нормальних та онкологічних лініях клітин раку яєчок та передміхурової залози.

Показано, що отримані наночастинки проявляють активну протипухлинну дію на онкологічних клітинах передміхурової залози людини. Найбільшу протипухлинну активність проявили наночастинки, навантажені *цис*-тетрахлороди- μ -півалатами та дихлоротетра- μ -ізобутиратами диренію(III) за наявності цисплатину.

В **додатках** наведено акт використання результатів дисертаційної роботи в учбовому процесі, список публікацій здобувачки, експериментальні дані ряду досліджень.

Дослідження А.В.Сліпкань проведене на сучасному світовому рівні із застосуванням ряду методів аналізу та дослідження, таких, як електронна абсорбційна спектроскопія, порошковий рентгенофазовий аналіз, ІЧ-спектроскопія, енергодисперсійна рентгенівська спектроскопія, диференційний термічний аналіз, скануюча та трансмісійна електронна мікроскопія, метод електрофоретичного розсіювання світла,

рентгенофлуорисцентний аналіз. Цитотоксичність продуктів інтеркаляції визначено із застосуванням МТТ та КФ-тестів.

В результаті виконання дисертаційної роботи А.В.Сліпкань вперше одержано 32 нових продукти інтеркаляції комплексних сполук диренію(III) в наночастинки гідрофосфату цирконію та 8 аналогічних продуктів інтеркаляції, що додатково містять цисплатин. Встановлено, що перебіг процесу інтеркаляції залежить від структурного типу комплексної сполуки диренію(III); показано, що інтеркаляція відбувається за рахунок координації фосфатних груп наночастинок до кластерного фрагменту Re–Re з утворенням суміші продуктів реакції. Знайдено, що вивільнення комплексних сполук з наночастинок залежить від значення рН та складу середовища. На основі біологічних досліджень встановлено, що отримані наносистеми проявляють протипухлинну та нефропротекторну властивості, а також здатність проникати в живі клітини.

Робота А.В.Сліпкань справляє добре враження, але після ознайомлення з текстом виникає ряд запитань та зауважень, які наведено нижче.

1. На стор. 55 автор робить висновок, що в розчинах сполука $\text{Re}_2(\text{RCOO})_4\text{Cl}_2$ зазнає перетворень, пов'язаних з поступовим заміщенням карбоксилатних груп комплексної сполуки на метильні групи. Чи немає тут помилки?

2. В розділах 3.2. і 4.2. автор інтерпретує дані рентгенофазового аналізу в рамках моделі, що базується на припущенні про розташування фрагменту Re-Re або цис-платину між шарами гідрофосфату цирконію під різними кутами. Чи є така модель єдиною можливістю пояснення змін дифрактограм, чи є додаткові аргументи на користь такої інтерпретації даних?

3. На стор. 73 автор пише, що на підставі зміни положення рефлексів в дифрактограмі можна вважати, що "довжина почверного зв'язку Re–Re повинна становити також 4.6 Å" (1 рядок). Не зрозуміло, на чому базується таке твердження.

4. При ознайомленні з дисертаційною роботою складається враження, що термін "мольне співвідношення" є повним аналогом терміну "навантаження". Так, на стор. 80 автор пише стосовно аналізу ІЧ-спектрів, що

"при переході від мольного співвідношення 1/30 до 1/5 ... смуга зменшується поступово, що свідчить про різний рівень навантаження комплексної сполуки ренію(III) у продуктах інтеркаляції". В тому вигляді, як це твердження сформульовано, воно здається очевидним - рівень навантаження безпосередньо пов'язаний із мольним співвідношенням. До цього ж, на стор. 94 автор вживає вираз "У продукті інтеркаляції із мольним співвідношенням 1/30 комплексна сполука у більшій мірі координується на поверхні наночасток...", тобто мольне співвідношення є мірою вмісту сполуки ренію в частинках гідрофосфату цирконію. Виникає питання, в чому принципова відмінність виразів "мольне співвідношення" і "навантаження"?

5. При інтерпретації результатів дослідження наночастинок гідрофосфату цирконію зі сполуками ренію методами скануючої та трансмісійної електронної мікроскопії автор в деяких випадках пропонує пояснення, що не є конкретними і не вказують на безпосередні причини спостережень. Наприклад, на стор. 86 автор пише, що "інтеркаляція транс- $\text{Re}_2(\text{RCOO})_2\text{Cl}_4$ та $\text{Re}_2(\text{RCOO})_3\text{Cl}_3$ в наночастки ZrP ... збільшує здатність до агрегації часток, що пов'язано із особливостями будови цих сполук." Не зрозуміло, чому інтеркаляція цієї сполуки взагалі має впливати на здатність частинок до агрегації, яка фізична чи хімічна основа такого впливу?

6. В розділі 3.7 - "Визначення розміру наночасток" не вказано метод, яким визначали розмір. Цей метод (електрофоретичне розсіювання світла) вказано на стор 21, але в самому тексті розділу 3.7 наведено загальні відомості про агрегацію, броунівський рух, ζ -потенціал, але немає жодної згадки про метод, результати якого наводяться. До речі, фраза "Розмір наночасток встановлено методом електрофоретичного розсіювання світла" а анотації роботи (абзац 2 на стор. 5) є невдалою, оскільки розмір частинок визначали також методами електронної мікроскопії.

7. Дисертація написана гарною українською мовою і легко сприймається, але містить ряд виразів і невдалих формулювань, яких варто уникати в кваліфікаційній роботі. Серед таких неточностей варто відзначити наступні:

- автор використовує термін "Літературний огляд" замість "Огляд літератури";
- назва таблиці 3.1 є невдалою. Таблиця називається "Вимірювання розміру наночастинок", але термін "вимірювання" означає процес, результатом якого є значення розміру. Досить очікувано, таблиця 3.1 містить саме значення розміру. Аналогічне зауваження можна зробити до назви таблиці 3.2;
- варто звернути увагу на деяку "логічну розбіжність" у назвах розділів 3.2-3.8: з цього переліку розділ "визначення розміру частинок" назван за категорією "мета і процес дослідження", а інші назви розділів відповідають категорії "назва методу дослідження". До речі, нумерація цих розділів у змісті не відповідає нумерації в тексті роботи;
- на мою думку, невдалим є використання аббревіатури "цис-Pt" в назві розділу 4, оскільки вона не є загальноприйнятною, а перелік умовних позначень розташовано після змісту роботи.

Зазначені зауваження не відіграють принципового значення при загальній позитивній оцінці роботи, не стосуються новизни роботи і її висновків.

За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 6 статей у фахових періодичних наукових виданнях та тези 7 доповідей у збірниках матеріалів наукових конференцій. Публікації відповідають змісту роботи. Зміст автореферату адекватно відображає зміст дисертації.

Дисертаційна робота А.В.Сліпкань "Синтез та властивості наночастинок цирконій гідрофосфату, навантажених комплексними сполуками диренію(III)" є завершеною науковою працею, в якій одержано нові наукові результати, що, на мою думку, в сукупності вирішують важливу наукову задачу розробки шляхів синтезу наночастинок гідрофосфату цирконію, які містять комплексні сполуки диренію(III), у тому числі у поєднанні з цисплатином, встановленні особливостей введення таких сполук в наночастинки та особливостей будови одержаних систем. Практичне значення роботи, на мою думку, полягає в першу чергу в створенні наночастинок, які оборотно поглинають та вивільнюють сполуки ренію за

певних умов, що важливо для їх перспективного використання для транспорту лікарських препаратів на основі цього елементу.

Висновки роботи А.В.Сліпкань ґрунтовані на великому масиві експериментальних даних і повністю обґрунтовані. Дисертаційна робота оформлена належним чином.

Вважаю, що дисертаційна робота за актуальністю обраної теми, науковою новизною, обсягом експериментального матеріалу, глибиною його аналізу, обґрунтованістю висновків, якістю оформлення відповідає вимогам п. 9, 11 – 13 "Порядку присудження наукових ступенів", затвердженого постановою Кабінету Міністрів України 24 липня 2013 р. за № 567 (зі змінами, внесеними згідно з Постановами КМУ № 656 від 19.08.2015 р., № 1159 від 30.12.2015 р. та № 567 від 27.07.2016 р.), а здобувач – Сліпкань Анастасія Валеріївна – заслуговує присудження наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.01 – неорганічна хімія.

Офіційний опонент

Завідувач відділу пористих речовин і матеріалів

Інституту фізичної хімії

ім. Л.В. Писаржевського НАН України

доктор хімічних наук



С.В. Колотілов

24 жовтня 2019 року

Підпис д.х.н. Колотілова С.В. засвідчую.

Вчений секретар Інституту фізичної хімії

ім. Л. В. Писаржевського НАН України

кандидат хімічних наук



Л.Ю. Долгіх