

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

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

Диссертация Файзуллина Булата Айваровича «Функциональные наночастицы на основе комплексов Au(I) и Ag(I) с циклическими P,N-лигандами и гексарениевыми и гексамолибденовыми кластерными анионами» выполнена в лаборатории Физико-химии супрамолекулярных систем ИОФХ 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 ФИЦ КазНЦ РАН).

В период подготовки диссертации соискатель Файзуллин Б.А. являлся аспирантом очной формы обучения кафедры физической химии Химического института им. А.М. Бутлерова Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Казанский (Приволжский) федеральный университет» (ФГАОУ ВО КФУ) по направлению подготовки 04.06.01 Химические науки, направленность (профиль) подготовки 02.00.04 Физическая химия и младшим научным сотрудником лаборатории Физико-химии супрамолекулярных систем ИОФХ им. А.Е. Арбузова ФИЦ КазНЦ РАН.

В 2022 г. Файзуллин Б.А. окончил ФГАОУ ВО КФУ по направлению подготовки 04.06.01 Химические науки, направленность (профиль) подготовки 02.00.04 Физическая химия.

Научный руководитель – доктор химических наук, доцент Мустафина Асия Рафаэлевна, главный научный сотрудник лаборатории Физико-химии супрамолекулярных систем ИОФХ им. А.Е. Арбузова ФИЦ КазНЦ РАН.

Диссертационная работа Файзуллина Б.А. обсуждалась на заседании расширенного научного семинара ИОФХ им. А.Е. Арбузова ФИЦ КазНЦ РАН по направлению «Физическая химия» 25 октября 2022 г. (протокол № 1 от 25 октября 2022 г.). На заседании присутствовали 36 сотрудников института, в их числе члены диссертационного совета 24.1.225.01: д.х.н., проф. Карасик А.А.; д.х.н., проф. Литвинов И.А.; д.х.н. Балакина М.Ю.; д.х.н., проф. Захарова Л.Я.; д.х.н. Латыпов Ш.К.; д.х.н., доцент Соловьева С.Е.; д.х.н., доцент Мустафина А.Р.; д.х.н., доцент Мусина Э.И.

В ходе обсуждения диссертации соискателю были заданы следующие вопросы:

Кацюба С.А.: На 20 слайде фигурируют коэффициенты Пирсона, но вы про них ничего не сказали. Они говорят о низкой локализации? Имеются ли какие-то литературные данные, которые позволяют об этом судить?

Кацюба С.А.: Как я понял, вы говорите, что снижается интенсивность полос лиганда в ИК-спектре, что говорит о диссоциации комплекса. Относительно чего вы сравниваете интенсивности? Есть ли какой-то внутренний стандарт?

Кацюба С.А.: На слайде 16 по уширению пика циано-группы в ИК-спектре наночастиц вы судите о координации по данным группам? Нет ли каких-либо смещений?

Захарова Л.Я.: Объясните, пожалуйста, что такое диссоциативная стабильность? Это принятый термин?

Захарова Л.Я.: Вы говорите о жесткой и мягкой белковой короне, в чем разница? И как вы доказываете, где мягкая, а где жесткая? Как вы доказываете, что бычий сывороточный альбумин входит в состав наночастиц?

Захарова Л.Я.: На слайде 17 вы говорите о сенсорных свойствах по отношению к тиолам. Какая цель при этом преследуется? Чем интересно определение тиолов?

Захарова Л.Я.: Как вы определяли стехиометрию наночастиц (слайд 18)?

Миргородская А.Б.: Вы в начале своей работы используете полиэтиленимин в качестве полиэлектролитного стабилизатора ваших частиц. Какой полиэтиленимин вы

используете? Линейный, разветвленный? Какой молекулярной массы? И необычна рН-независимость ваших наносистем, поскольку полиэтиленимин в условиях низких рН переходит от нейтральной формы к катионной. Чем вы это объясняете?

Паширова Т.Н.: Скажите, пожалуйста, в чем новизна ваших исследований? Если новизна в лигандах ваших комплексов, брали ли вы известные лиганды и сравнивали ли свойства? Насколько ваши комплексы лучше?

Паширова Т.Н.: Насколько я понимаю, протонная губка обеспечивает выход из лизосом. Каков механизм попадания наночастиц в клетку, а потом в лизосомы? И, все-таки, каков механизм цитотоксического действия? Влияет ли покрытие частиц полиэтиленимином на клеточное поглощение?

Паширова Т.Н.: Поскольку работа биологическая, как будут работать ваши частицы *in vivo*, если в буферной среде они имеют огромные размеры?

Захарова Л.Я.: По каким пунктам работа соответствует паспорту специальности 1.4.4. Физическая химия? И какие из них присутствуют в выводе?

На все поставленные вопросы соискатель Файзуллин Б.А. дал исчерпывающие ответы.

С рецензией на работу выступила д.х.н. Зиганшина А.Ю.

Комплексы металлов и металлические кластеры, ввиду их особенных свойств, а именно специфического взаимодействия с лигандами и проявления резонансных эффектов, являются перспективными соединениями для создания материалов для диагностики и для терапии различных заболеваний. Однако, их низкая растворимость и стабильность в физиологических средах, нецелевая активность и аккумуляция ограничивают области их исследования и применения. По этой причине разработка новых подходов для увеличения эффективности металлокомплексов и кластеров металлов для использования в медицине является **актуальной задачей** современной химии. В диссертационной работе Файзуллина Булата Айваровича в качестве перспективного подхода предложено создание наноразмерных ансамблей металлокомплексов и кластеров металлов путем их самосборки с применением, в некоторых случаях, стабилизирующих агентов. Объединение комплексов и кластеров металлов в наноансамбли приводит к возникновению новых специфических свойств, отсутствующих у индивидуальных соединений, ввиду возможного лигандного обмена, а также по причине индуцированных переходов.

В качестве строительных блоков для создания наноансамблей в диссертационной работе были выбраны комплексы ионов золота (I) и серебра (I), и гексамолибденовые и гексарениевые кластеры. Комплексы ионов золота (I) и серебра (I) демонстрируют уникальные фотофизические и сенсорные свойства, структурное разнообразие, а также огромный биомедицинский потенциал, связанный с повышенным сродством к определенным биомолекулам. Кластеры молибдена и рения демонстрируют фосфоресценцию в красной/ближней инфракрасной области, что важно для применения в фототермии и фотодинамике для продуцирования активных форм кислорода.

В качестве наиболее значимых и интересных результатов проведенного автором исследования, обладающих **научной новизной**, можно выделить следующие:

- оптимизированы методики получения стабильных в водных растворах наноразмерных структур различной архитектуры на основе самоорганизации комплексов золота (I) или серебра (I) и анионных кластерных систем;
- показано влияние поверхностной модификации наночастиц на коллоидную устойчивость, эффективность клеточного проникновения и внутриклеточного поведения, а также на жизнедеятельность раковых и нормальных клеток;
- продемонстрирована возможность использования проявляемых наноструктурами люминесцентных свойств не только для распознавания биомолекул в водных растворах, но и для их внутриклеточной визуализации.

Достоверность результатов, полученных в ходе выполнения научно-квалификационной работы, не вызывает сомнений и подтверждается использованием комплекса современных физико-химических и биологических методов: УФ-, ИК-, ЯМР-, ЭПР-, КД-, масс- и люминесцентной спектроскопии, атомно-эмиссионной спектроскопии, динамического рассеяния света, порошковой рентгеновской дифракции, просвечивающей электронной микроскопии, флуоресцентной и лазерной конфокальной микроскопии, проточной цитометрии.

Диссертация изложена на 172 страницах, состоит из введения, трех основных глав, основных результатов и выводов, списка условных обозначений, списка использованной литературы, состоящей из 200 ссылок, и приложения.

Во введении автором обосновывается актуальность научного исследования, сформулирована цель работы и соответствующие ей задачи, представлены позиции

научной новизны, теоретической и практической значимости, описаны методы исследования и личный вклад автора в работу, обозначены положения, выносимые на защиту, а также апробация работы.

В первой главе представлен литературный обзор по основным типам функциональных супрамолекулярных наноструктур, описаны фотофизические, в частности стимул-зависимые, свойства координационных соединений золота(I) и серебра(I), а также продемонстрирован потенциал данных соединений в качестве терапевтических агентов. Кроме того, описаны уникальные структурные характеристики и функциональные свойства анионных кластерных блоков.

В рамках второй главы приведен список использованных реагентов, непосредственно объектов исследования, а также описание примененных в работе физико-химических и биологических методов исследования.

В третьей главе представлено обсуждение полученных результатов. В частности, рассмотрены процессы образования супрамолекулярных наночастиц, определены их морфология, фотофизические и коллоидные характеристики. Кроме того, скоррелированы структурные особенности наночастиц с их химическим и коллоидным поведением в модельных клеточных условиях и результатами биологических исследований.

Выводы соответствуют поставленной цели и заявленным задачам работы, являются логичными, достоверными и обоснованными. Они базируются на собственных экспериментальных данных, имеют большую фундаментальную и практическую значимость, не имеют прямых аналогов в литературе.

Основное содержание диссертационной работы Файзуллина Булата Айваровича изложено в 6 статьях в зарубежных журналах и 3 тезисах докладов на международных конференциях.

К несомненным **достоинствам** рецензируемой работы можно отнести:

- разработку оригинального подхода, заключающегося в создании наноразмерных ансамблей, для улучшения эффективности и расширения возможностей применения металлокомплексов и кластеров металлов в медицине;
- использование разнообразных методов физической химии для определения строения и свойств полученных наноансамблей, что позволяет не сомневаться в полученных результатах и их интерпретации;

- диссертация имеет логическую структуру, написана грамотным научным языком.

Принципиальных **замечаний** по содержанию работы при ознакомлении с диссертацией не возникло. Есть небольшие замечания, касающиеся оформления работы. Так, имеются опечатки и неудачно составленные словосочетания, например, «нанопартикулярные», являющиеся следствием использования английских слов.

Касаемо научной части, хотела бы отметить следующее: для определения диссоциации металлокомплексов в растворе автором используются данные электроспрей масс-спектрологии, что, по моему мнению, является не совсем корректным, так как масс-спектры снимаются не в растворе, а в вакууме в газовой фазе после ионизации и испарения растворителя.

Отмеченные замечания являются несущественными и не снижают качество выполненной работы, представляющей важное, целенаправленное и актуальное исследование.

Представленная диссертация Файзуллина Булата Айваровича «Функциональные наночастицы на основе комплексов Au(I) и Ag(I) с циклическими P,N-лигандами и гексарениевыми и гексамолибденовыми кластерными анионами» представляет собой законченную научно-квалификационную работу, в которой содержится решение проблемы, имеющей существенное значение для физической химии по созданию наноразмерных ансамблей металлокомплексов и кластеров металлов для биомедицинского применения.

Диссертационная работа Файзуллина Булата Айваровича по актуальности, новизне, теоретической и практической значимости полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней» (Постановление Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842), предъявляемым к квалификационным работам, и может рекомендоваться к защите на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.4. Физическая химия.

По итогам обсуждения принято следующее **Заключение**.

Работа актуальна.

Одной из приоритетных задач современной химии является разработка эффективных подходов к созданию функциональных и/или интеллектуальных наноматериалов, проявляющих, благодаря своим уникальным физическим и

химическим свойствам, биологическую активность. Перспективной стратегией дизайна таких наноструктур является наноразмерный подход, основанный на спонтанной самоорганизации молекулярных блоков, структура которых является предпосылкой проявления тех или иных физических и химических свойств. Огромное разнообразие свойств обеспечивают координационные соединения, что делает их чрезвычайно перспективными строительными блоками для дизайна наноструктур. При этом широкий ряд нековалентных взаимодействий между данными блоками является основной движущей силой их самоорганизации в наноструктуры. Подбором координационных блоков можно добиться направленной модификации функциональных характеристик наноструктур и их зависимости и/или переключаемости за счет внешних воздействий, таких как облучение, взаимодействие с биомолекулами или изменение pH в физиологическом диапазоне. Перспективными строительными блоками функциональных и/или интеллектуальных наноструктур являются координационные соединения ионов 4(5)d-металлов, в частности комплексы Au(I) и Ag(I), известные своими уникальными фотофизическими свойствами и имеющие потенциал в антираковой терапии, а также гексарениевые и гексамолибденовые кластеры, обладающие интересными фотофизическими свойствами, регулируемые их составом и структурой.

Несмотря на широкий спектр разрабатываемых в настоящее время супрамолекулярных наносистем различной архитектуры, в литературе недостаточно примеров использования в качестве молекулярных блоков комплексов Au(I) и Ag(I), перспективность которых с точки зрения фотофизических характеристик и сенсорных свойств хорошо известна из литературы. В то же время отмечается огромный потенциал данных комплексов в области биомедицины в виду специфики взаимодействия с рядом физиологически важных соединений и, следовательно, влияния на биохимические процессы.

Поскольку катионные комплексы обладают более высокой биологической активностью, для обеспечения формирования коллоидных частиц на их основе могут быть использованы анионные гексарениевые или гексамолибденовые кластеры, обладающие кинетически инертной жесткой структурой, низкой цитотоксичностью и проявляющие уникальные фотофизические характеристики, в том числе, генерирующие активные формы кислорода при облучении.

Работа обладает научной новизной.

В ходе выполнения работы разработаны оптимальные методики получения стабильных в водных растворах наноразмерных структур различной архитектуры на основе комплексов Au(I) с целью дальнейшего использования фотофизических свойств для люминесцентного распознавания биотиолов в водных растворах и визуализации клеточного проникновения разработанных наноструктур для корреляции с их влиянием на жизнедеятельность клеток.

Создан подход к получению люминесцентных наносистем, основанный на самоагрегации электронейтральных гетерометаллических структур, образующихся в результате электростатического притяжения или координационного взаимодействия водорастворимых анионных кластерных блоков и катионных комплексов Au(I) и Ag(I).

Установлены корреляции типа «структура–свойство» коллоидных, люминесцентных и химических свойств гетерометаллических наносистем, включая их химические превращения в растворах биотиолов и в растворах, моделирующих лизосомальное окружение, от структуры строительных блоков и движущих сил формирования гетерометаллических систем.

Установлена зависимость между цитотоксическим эффектом гетерометаллических наноструктур и их способностью связывать молекулы глутатиона и растворяться в условиях повышенной кислотности, моделирующих лизосомальное микроокружение, или генерировать активные формы кислорода за счет включения фотодинамически активных кластерных блоков.

Разработаны оптимальные подходы к поверхностной модификации наночастиц водорастворимыми полимерами и биомолекулами в качестве инструмента модификации их клеточного проникновения, внутриклеточного распределения и цитотоксической активности.

Практическая значимость.

Выявленные в данной работе фундаментально значимые результаты, в частности корреляции «структура–свойство», демонстрируют потенциал комплексов Au(I) и Ag(I), а также анионных кластерных структур в области дизайна супрамолекулярных наноматериалов. Предложенная простая и воспроизводимая методика получения функциональных агрегационно стабильных наноструктур на

основе комплексов Au(I), а также гетерометаллических наноструктур на основе комплексов Au(I) или Ag(I) и гексарениевых или гексамолибденовых кластеров с различной модификацией поверхности позволяет рассматривать их как перспективных кандидатов для практического использования не только в качестве сенсорных систем на биообъекты, клеточных контрастных агентов для биовизуализации, но и для терапевтических целей.

Ценность научных работ соискателя заключается в разработке оптимальных методик для создания функциональных наноразмерных структур различной архитектуры, образующихся в результате электростатического притяжения или координационного взаимодействия водорастворимых катионных комплексов Au(I) и Ag(I) с циклическими P,N-лигандами и анионных гексарениевых или гексамолибденовых кластеров, а также самоорганизации нейтрального комплекса Au(I) посредством снижения его растворимости при смене растворителя. Для полученных наносистем установлены корреляции коллоидных, фотофизических и химических свойств наноструктур со структурными особенностями молекулярных строительных блоков и движущими силами их формирования. Выявлены также корреляции между изменением химических, спектральных и коллоидных свойств наноструктур в растворах, моделирующих клеточное микроокружение, с экспериментально выявленной цитотоксичностью наноструктур по отношению к раковым и нормальным клеточным линиям и способностью визуализировать проникновение в клетки. Более того, выявлена роль поверхностной модификации наночастиц полимерными и белковыми молекулами в их коллоидной устойчивости, эффективности клеточного проникновения и внутриклеточного поведения, а также жизнедеятельности клеточных линий.

Личное участие автора.

Соискателем самостоятельно проведен анализ литературных данных по теме диссертационной работы, выполнен основной объем экспериментальных исследований. Также соискатель совместно с научным руководителем участвовал в постановке целей и задач исследования, обсуждении и оформлении полученных результатов в виде публикаций и научных докладов.

Результаты работы обоснованы и достоверны.

Достоверность исследования и его результатов подтверждается обширным экспериментальным материалом с использованием современных физических и физико-химических методов анализа.

Основные результаты работы достаточно полно отражены в 6 научных статьях, опубликованных в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России.

1) Elistratova, J. Synthesis of Au (I) complex-based aqueous colloids for sensing of biothiols / J. Elistratova, **B. Faizullin**, N. Shamsutdinova, A. Gubaidullin, I. Strelnik, V. Babaev, K. Kholin, I. Nizameev, E. Musina, R. Khairullin, A. Karasik, A. Mustafina // *Inorg. Chim. Acta.* – 2019. – V. 485. – P. 26–32.

2) Elistratova, J. Impact of oppositely charged shell and cores on interaction of core-shell colloids with differently charged proteins as a route for tuning of the colloids cytotoxicity / J. Elistratova, **B. Faizullin**, I. Strelnik, T. Gerasimova, R. Khairullin, A. Sapunova, A. Voloshina, T. Mukhametzyanov, E. Musina, A. Karasik, A. Mustafina // *Colloids Surf., B.* – 2020. – V. 196. – P. 111306.

3) **Faizullin, B. A.** Structure impact on photodynamic therapy and cellular contrasting functions of colloids constructed from dimeric Au (I) complex and hexamolybdenum clusters / B. A. Faizullin, I. D. Strelnik, I. R. Dayanova, T. P. Gerasimova, K. V. Kholin, I. R. Nizameev, A. D. Voloshina, A. T. Gubaidullin, S. V. Fedosimova, M. A. Mikhailov, M. N. Sokolov, G. V. Sibgatullina, D. V. Samigullin, K. A. Petrov, A. A. Karasik, A. R. Mustafina // *Mat. Sci. Eng. C.* – 2021. – V. 128. – P. 112355.

4) **Faizullin, B.** pH-driven intracellular nano-to-molecular disassembly of heterometallic $[\text{Au}_2\text{L}_2]\{\text{Re}_6\text{Q}_8\}$ colloids ($\text{L} = \text{PNNP}$ ligand; $\text{Q} = \text{S}^{2-}$ or Se^{2-}) / B. Faizullin, I. Dayanova, I. Strelnik, K. Kholin, I. Nizameev, A. Gubaidullin, A. Voloshina, T. Gerasimova, I. Kashnik, K. Brylev, G. Sibgatullina, D. Samigullin, K. Petrov, E. Musina, A. Karasik, A. Mustafina // *Nanomaterials.* – 2022. – V. 12. – №. 18. – P. 3229.

5) Elistratova, J. Water dispersible supramolecular assemblies built from luminescent hexarhenium clusters and silver (I) complex with pyridine-2-ylphospholane for sensorics / J. Elistratova, **B. Faizullin**, A. Shamsieva, T. Gerasimova, I. V. Kashnik, K. A. Brylev, V. Babaev, K. Kholin, I. Nizameev, E. Musina, S. Katsyuba, A. Karasik, O. Sinyashin, A. Mustafina // *J. Mol. Liq.* – 2020. – V. 305. – P. 112853.

6) **Faizullin, B.** “Proton sponge” effect and apoptotic cell death mechanism of $\text{Ag}_x\text{-Re}_6$ nanocrystallites derived from the assembly of $[\{\text{Re}_6\text{S}_8\}(\text{OH})_{6-n}(\text{H}_2\text{O})_n]^{n-4}$ with Ag^+ ions / B. Faizullin, A. Gubaidullin, T. Gerasimova, I. Kashnik, K. Brylev, K. Kholin, I. Nizameev, A. Voloshina, G. Sibgatullina, D. Samigullin, K. Petrov, E. Musina, A. Karasik, A. Mustafina // *Colloids Surf., A.* – 2022. – V. 648. – P. 129312.

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

По материалам диссертации также опубликованы тезисы 3 докладов на международных конференциях.

Специальность, которой соответствует диссертация.

Диссертационная работа Файзуллина Б.А. соответствует паспорту специальности 1.4.4. Физическая химия по ряду пунктов: 4. Теория растворов, межмолекулярные и межчастичные взаимодействия. Компьютерное моделирование строения, свойств и спектральных характеристик молекул и их комплексов в простых и непростых жидкостях, а также ранних стадий процессов растворения и зародышеобразования; 9. Связь реакционной способности реагентов с их строением и условиями протекания химической реакции; 12. Физико-химические основы процессов химической технологии и синтеза новых материалов.

Расширенный научный семинар ИОФХ им. А.Е. Арбузова – обособленного структурного подразделения ФИЦ КазНЦ РАН по направлению «Физическая химия» считает, что по актуальности, научной и практической значимости, достоверности полученных результатов, объему, целостности и законченности диссертационная работа Файзуллина Б.А. полностью соответствует требованиям, предъявляемым к диссертационным работам на соискание ученой степени кандидата химических наук.

Расширенный научный семинар по направлению «Физическая химия» (протокол № 1 от 25.10.2022) рекомендовал Ученому совету выдать Заключение по диссертационной работе Файзуллина Б.А. «Функциональные наночастицы на основе комплексов Au(I) и Ag(I) с циклическими P,N-лигандами и гексарениевыми и гексамолибденовыми кластерными анионами». Присутствовали: 36 чел. Итоги голосования: «за» – 36, «против» – нет, «воздержавшихся» – нет.

Заключение рекомендовано к утверждению на заседании Ученого Совета ИОФХ им. А.Е. Арбузова ФИЦ КазНЦ РАН (протокол № 8 от 28.10.2022 г.). Из 24 членов списочного состава Ученого совета присутствовал 21 человек. Рекомендации и замечания, высказанные на научном семинаре, диссертантом учтены, и соответствующие изменения внесены в текст диссертации. Итоги голосования: «за» – 21, «против» – нет, «воздержавшихся» – нет.

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

А.А. Карасик

Председатель научного семинара по направлению
«Физическая химия»,
доктор химических наук, профессор

И.А. Литвинов

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

И.П. Романова