

ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу Сліпкань А.В.

“ Синтез та властивості наночасток цирконій гідрофосфату, навантажених комплексними сполуками диренію(III) ” на здобуття вченого ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.01 – неорганічна хімія

Дисертацію присвячено вирішенню важливої наукової задачі – розробці матеріалів на основі гідрофосфату цирконію, модифікованого комплексними сполуками диренію, для дозування та пролонгації дії ліків, а також для їх адресної доставки до уражених органів.

Актуальність теми. Як доведено численними біохімічними дослідженнями, комплексні сполуки диренію (III) характеризуються унікальними функціональними властивостями: нефро- та гепатопротекторною здатністю, антиоксидантною активністю тощо. Крім того, для галогенкарбоксилатів диренію(III) встановлено спроможність підсилювати дію цис-платину при зменшенні його токсичного впливу на організм людей та тварин. Такий комплекс властивостей обумовлений четверним зв'язком Re–Re та можливістю приєднання різноманітних лігандів, які здатні до заміщення. У літературі міститься інформація про широке різноманіття комплексних сполук диренію(III). Будь-який їх структурний тип відзначається характерними лише для нього особливостями хімічної поведінки та функціональними властивостями. Для кожного типу комплексних сполук, які являють собою діючу речовину ліків, важливими є способи доставки до уражених органів з однієї сторони та пролонгована дія – з іншої. При використанні ліків у капсульованому вигляді або закріплених на спеціальних нанорозмірних носіях, необхідно унеможливити їх вивільнення у кров пацієнта для запобігання побічної дії, що особливо важливо при лікуванні онкологічних хвороб. Пролонгований вихід діючої речовини з капсул або носіїв забезпечує тривалу дію на пухлину, збільшуючи ефективність лікарського препарату.

Шаруваті кристалічні модифікації гідрофосфату цирконію можна розглядати як перспективні матеріали для використання в якості носія ліків, оскільки численні речовини, зокрема протипухлинні препарати на основі комплексів d-металів, здатні до інтеркаляції до цих неорганічних сорбентів. Нанорозмірність частинок останніх обумовлює високу швидкість інтеркаляції, яка, зазвичай, призводить до збільшення міжплощинних відстаней. При потраплянні до слабкокислого середовища пухлини можливо вивільнення комплексних сполук диренію(III) з носія без деструкції комплексів, які зазвичай є стійкими у кислих розчинах. Тому необхідним є встановлення закономірностей перебігу включення цих сполук до структури гідрофосфату цирконію, а також їх деінтеркаляції.

Комбінована терапія, яка наразі широко застосовується для лікування різноманітних хвороб, передбачає застосування речовин, які підсилюють дію один одного. У випадку онкологічних хвороб, корисною добавкою, яка

посилює лікувальний вплив комплексних сполук диренію(III), є цис-платин. Для цього препарату також необхідною є розробка способів адресної доставки та пролонгованої дії. Можна передбачити, що одночасна інтеркаляція комплексних сполук диренію(III) та цис-платину до наночастинок гідрофосфату цирконію забезпечить необхідний терапевтичний ефект відповідних препаратів та послабить їх побічну дію на здорові органи.

Таким чином, актуальною задачею є розробка методів синтезу матеріалів на основі гідрофосфату цирконію, модифікованого комплексними сполуками диренію(III), а також одночасно цими речовинами та цис-платином. Необхідним є також встановлення фізико-хімічних та біологічних властивостей отриманих речовин.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Роботу виконано в рамках тематик Державного вищого навчального закладу “Український державний хіміко-технологічний університет”.

Мета і завдання дослідження. Метою роботи є розробка методу синтезу наночастинок кристалічного гідрофосфату цирконію, модифікованих комплексними сполуками диренію(III), зокрема у поєднанні зі цис-платином, та встановлення їх будови та функціональних властивостей.

Для досягнення цієї мети вирішувалися наступні **завдання**:

- синтез вихідних комплексних сполук диренію(III) різних структурних типів;
- дослідження перебігу інтеркаляції сполук диренію(III) та цис-платину до шаруватого кристалічного гідрофосфату цирконію;
- встановлення складу та будови отриманих модифікованих наночастинок гідрофосфату цирконію, дослідження їх властивостей;
- визначення умови та швидкості деінтеркаляції сполук диренію(III) з наночастинок гідрофосфату цирконію;
- дослідження біологічної активності отриманих матеріалів.

Об'єкти дослідження включали інтеркаляцію та деінтеркаляцію комплексних сполук диренію(III), зокрема у поєднанні з цис-платином, до наночастинок гідрофосфату цирконію, склад, будову та властивості отриманих матеріалів.

Предмети дослідження – комплексні сполуки диренію(III), кристалічний гідрофосфат цирконію, модифікований цими речовинами та цис-платином.

У роботі застосовували сучасні фізико-хімічні та біологічні **методи дослідження**, наприклад, рентгенофазовий аналіз, скануюча та трансмісійна мікроскопія, електронну абсорбційна спектроскопія, МТТ та КФ-тести тощо.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше було синтезовано і виділено 40 нових речовин, отриманих шляхом інтеркаляції комплексних

сполук диренію(III), зокрема у поєднанні зі цис-платином, до кристалічного гідрофосфату цирконію. Розроблено нову методику синтезу продуктів інтеркаляції комплексних сполук диренію(III) до наночастинок цього неорганічного сорбенту, яка передбачає підвищений вміст біологічно активної речовини в отриманому продукті.

Методами електронної абсорбційної спектроскопії та рентгенівської порошкової дифракції встановлено склад та будову отриманих речовин.

Вдосконалено методику синтезу трихлоротри- μ -карбоксилатів диренію(III). Перевага цієї методики перед відомою – більш високий вихід кінцевого продукту.

Встановлено оптимальні умови деінтеркаляції біологічно активних складових із гідрофосфату цирконію.

Встановлено, що отримані наносистеми виявляють протипухлинну та нефропротекторну властивості, а також проникну здатність до живих клітин.

Практичне значення одержаних результатів. Область застосування розроблених методик інтеркаляції – виготовлення лікарських препаратів на основі комплексних сполук диренію(III) та цисплатину, які передбачають адресну доставку діючої речовини до клітин пухлини. Препарати можуть бути застосовані для комбінованої терапії онкологічних захворювань. Методики можливо адаптувати й для інтеркаляції інших діючих речовин до кристалічного гідрофосфату цирконію, а також до інших неорганічних матеріалів шаруватої будови.

Результати досліджень використано при підготовці лекційних курсів та практикумів для студентів хімічних спеціальностей вишів.

Особистий внесок здобувача полягав у аналізі наявних літературних даних за темою дисертації, обранні способів вирішення завдань роботи, синтезі координаційних сполук та продуктів їх інтеркаляції до наночастинок, участі у проведенні фізико-хімічних та біологічних досліджень одержаних речовин. Здобувачем проведено аналіз одержаних даних, підготовлені до публікації статті та тези.

Апробація роботи. Результати роботи доповідалися на ряді вітчизняних та зарубіжних конференцій.

Публікації. За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 6 статей у фахових виданнях, із них 2 – у виданні, яке індексується базою даних Scopus. Опубліковано також 7 тез доповідей у збірниках праць конференцій.

Структура та об'єм дисертації. Дисертація складається з анотації, вступу, п'яти розділів, висновків, списку використаних джерел (118 найменувань) та п'яти додатків. Загальний об'єм дисертації становить 159 сторінок друкованого тексту.

Перший розділ присвячено критичному огляду літератури за темою роботи. Розглянуто історію відкриття комплексних сполук перехідних металів зі зв'язком метал-метал, існуючі підходи до синтезу галогенкарбоксилатів диренію(III), будову цих сполук та їх біологічну активність. Особливу увагу приділено нанорозмірним формам упаковки біологічно активних речовин. Такі упаковки являють собою колоїдні частинки розміром 10-1000 нм. У частинках міститься інкапсульований біологічно активний компонент, або такий компонент закріплено на спеціальному носії. Розглянуто також будову та властивості кристалічних модифікацій гідрофосфату цирконію. Наведено інформацію про інтеркаляцію до таких матеріалів різних сполук.

У другому розділі перелічено реактиви та матеріали, які використовувалися у роботі, наведено методики синтезу вихідних комплексних сполук диренію(III), спосіб одержання шаруватих нанокристалів гідрофосфату цирконію, а також методики інтеркаляції та деінтеркаляції сполук диренію(III), зокрема спільно із цис-платином. Наведено також методики характеристики неорганічних речовин, зокрема способи, які передбачають оцінку біологічної активності.

У третьому розділі представлено дані щодо інтеркаляції комплексних сполук диренію(III) до кристалічного гідрофосфату цирконію у різних мольних співвідношеннях (наночастинки матриці містять 9-10 шарів). Відомі методики адаптовано саме до сполук диренію. Розроблено також нову методику інкорпорування, яка полягає у застосуванні хлороформу в якості розчинника цих сполук, адже у середовищі хлороформу їх гідроліз не відбувається. До інших переваг методики відноситься можливість включення більшої кількості комплексів диренію до носія та можливість повторного використання ренійвмісних розчинів.

Показано, що інтеркаляція комплексних сполук диренію(III) супроводжується включенням однієї або двох фосфатних груп до координаційного оточення ренію. Можливою також є інтеркаляція без взаємодії з фосфатними групами. В залежності від типу вихідного комплексу диренію, його молекули можуть розташовуватися перпендикулярно до площини шарів гідрофосфату цирконію, або під кутом меншим ніж 90°. Знайдено, що при перебігу інтеркаляції вирішальну роль відіграє лабільність аксіальних лігандів комплексної сполуки диренію(III). Розгалуженість карбоксилатних лігандів не впливає на інтеркаляцію.

В залежності від розташування комплексів диренію, змінюється відстань між шарами гідрофосфату цирконію. Комплекси частково локалізовані й на поверхні наночастинок.

Встановлено, що трихлоротри- μ -карбоксилати диренію(III) у результаті взаємодії із гідрофосфатом цирконію утворюють сполуку з координацією фосфатних груп як у аксіальне, так і у екваторіальне положення. Крім того, частково утворюється продукт неповного заміщення аксіальних лігандів

фосфатними групами. Ланцюжкова будова комплексної сполуки обумовлює агрегування наночастинок носія.

Виявлено, що комплекси диренію вивільнюються з гідрофосфату цирконію при рН 4.5, що відповідає рН рідини у злоякісних пухлинах. У нейтральних розчинах (таке середовище є характерним для здорових тканин) вивільнення не відбувається.

У четвертому розділі наведено інформацію про особливості інтеркаляції суміші комплексів Re(III) та цис-платину до гідрофосфату цирконію. Зазначається, що до шарів носія інтеркалюється цис-платин, комплекси ренію(III) та продукти їх взаємодії. Цис-платин виконує функцію преінтеркалятору, який попередньо розсуває фосфатні шари до певної межі. Це полегшує подальше включення більших ренійвмісних молекул. У такому випадку переважна частина сполук диренію(III) координується у міжшаровому просторі, а не на поверхні наночастинок.

Наночастинки гідрофосфату цирконію, які містять одночасно $[Pt(NH_3)_2Cl_2]$ та комплекси Re(III), демонструють менший ζ -потенціал у водному розчині, і, таким чином, вони є менш схильними до агрегації на відміну від наночастинок без цис-платину. Це пояснюється тим, що на поверхні наночастинок локалізовані не лише сполуки диренію(III), але і цис-платин.

Найменший розмір мають наночастинки, модифіковані цис-тетрахлориди- μ -карбоксилатами та дихлоротетра- μ -карбоксилатами диренію(III) без та з цис-платиною відповідно. Найбільший розмір мають наночастинки з транс-тетрахлориди- μ -карбоксилатами та трихлоротри- μ -карбоксилатами диренію(III), що може бути пов'язано з ланцюжковою будовою цих сполук. Ланцюги "зшивають" наночастинки уздовж периметру.

П'ятий розділ присвячено біологічним дослідженням наночастинок гідрофосфату цирконію, модифікованих комплексними сполуками диренію та одночасно цими сполуками і $[Pt(NH_3)_2Cl_2]$. Досліджено проникну здатність модифікованих наночастинок до еритроцитів крові людини і миші. Розроблено методику надання наночастинкам флуоресцентних властивостей. Помітне поглинання наночастинок еритроцитами крові починалося через 30-90 хвилин інкубації. Зі збільшенням концентрації наночастинок накопичення відбувалося більш інтенсивно. Морфологічні форми еритроцитів практично не змінювалися, що свідчить про нетоксичність гідрофосфату цирконію, який містить комплекси диренію. Встановлено, що наночастинки більш швидко потрапляють до еритроцитів крові мишей, ніж до еритроцитів людини.

Досліджено також цитотоксичність наночастинок, які містять комплекси диренію та цисплатин, по відношенню до здорових та онкологічних клітин. Використовували тест, який базується на здатності життєздатних клітин перетворювати певний барвник на нерозчинну речовину, що має вигляд синіх кристалів. Якщо клітина життєздатна, вона буде пронизана кристалами, а в онкоклітинах кристали не утворюються.

Встановлено, що кисле внутріклітинне середовище пухлин обумовлює вихід діючої речовини з наночастинок, що викликає стрес і навіть загибель онкологічних клітин, на відміну від здорових.

Висновки є адекватними змісту дисертації.

До дисертації варто зробити такі зауваження:

Розділ 1.

- У літературному огляді доцільно було б навести порівняльний аналіз токсичності сполук диренію та цис-платину.
- Незрозумілим є заголовок таблиці 1.2 "Співвідношення Pt/Cl в цис-платині, інтеркальованому в ZrP при різних молярних співвідношеннях (чого? – Ю.Д.)".

Розділ 2.

- На жаль, цей розділ містить лише посилання на методики синтезу комплексів диренію, які використовувалися у роботі. Варто було б навести хоча б короткий опис таких методик. Слід було б зробити більш детальний опис способу характеристизації матеріалів із застосуванням трансмісійної електронної мікроскопії.

Розділ 3.

- Як зазначається у роботах А. Клірфілда, підтвердженням інтеркаляції сполук до шаруватих фосфатів цирконію є зменшення об'єму мікропор. Таким чином, порометричні вимірювання прикрасили б дисертацію.
- Стверджується, що "Наявність піку 11.8 Å дає змогу припустити розташування зв'язку Re–Re під кутом 45° відносно шарів цирконій гідрогенфосфату". Це твердження є дискусійним, адже зв'язок Re–Re може бути розташований під кутом, наприклад, 40° або 50°.
- Щодо нової методики інтеркаляції комплексів диренію(III), їх включення проводиться до θ -модифікації, проте рентгенівська дифрактограма порівнюється чомусь із α -модифікацією.

Розділ 4

- Стверджується про утворення продукту взаємодії $\text{Re}_2((\text{CH}_3)_3\text{CCOO})_3\text{Cl}_3$ з цис-платином (стор. 114, 115). Проте доказом такої взаємодії слугують лише дані електронної спектроскопії. Більш того, склад утворених продуктів не наводиться. Варто було б застосувати і інші методи дослідження для аналізу сполук, які містять реній та платину.
- У таблиці 4.3 вказано зразки 2, 4, 6 та 8, які важко ідентифікувати.

Розділ 5

- Методику надання наночастинкам люмінесцентних властивостей варто було б перенести до розділу 2.
- Як розраховували молярну концентрацію наночастинок, модифікованих комплексами? (стор. 124).

Загальні зауваження до тексту

- Текст дисертації містить невдалі терміни "Почверний" замість "четверний", "навантаження" замість "включення" або "заміщення". Не прикрашають дисертацію такі вирази як "при певних умовах", "вивільнення ... виконується", "при попаданні в кислу мікросередовище" тощо.

Вказані зауваження не є принциповими та не знижують наукову і практичну значимість роботи, яка у цілому справляє позитивне враження.

Дисертаційна робота Сліпкань А.В. є закінченим науковим дослідженням, яке за своєю актуальністю, науковою новизною, практичним значенням отриманих результатів та повнотою викладення матеріалів в опублікованих працях повністю відповідає вимогам п. 11 "Порядку присудження наукових ступенів та присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника", затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013 р. № 567. Дисертація та автореферат оформлені у відповідності з вимогами, які висуваються до кандидатських дисертацій. Автореферат є ідентичним за змістом дисертації. Дисертація відповідає профілю спеціальності 02.00.01 "неорганічна хімія", а здобувач заслуговує присудження наукового ступеня кандидата хімічних наук за цією спеціальністю.

Провідний науковий співробітник
Інституту загальної та неорганічної хімії
ім. В.І. Вернадського НАН України,
д.х.н., ст.н.с.

Підпис Ю.С. Дзязько засвідчую
Вчений секретар Інституту, к.х.н., ст.н.с.



Ю.С. Дзязько

Л.С. Лисюк