

УТВЕРЖДАЮ

ФГБОУ ВО «ИГХТУ»

Д.Х.Н. ДОН
А.А. Лукин

16 января 2024 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ивановский государственный химико-технологический университет» на диссертационную работу Скобина Михаила Игоревича «Физико-химические свойства и строение комплексных соединений гепарина с ионами редкоземельных элементов», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.4. Физическая химия.

Актуальность темы диссертационного исследования. В последние годы не только в медицинской, но и ветеринарной практике все чаще находят применение препараты, содержащие соли редкоземельных элементов (лантаноидов). Эти биологически активные элементы просто необходимы для нормального развития организма, так как способны влиять на различные биохимические процессы. Например, для лечения кожных заболеваний и защиты кожи человека от воздействия вредных веществ органического и неорганического происхождения используются препараты Эплан, «Кожная броня», Вилпран и другие, содержащие редкоземельные элементы. Другая важная область применения лантаноидов в медицине — это онкология. Известно, что около половины радиоактивных изотопов, используемых в лечении опухолей - лантаноиды. В последние годы обнаружена противоопухолевая активность у стабильных изотопов лантана. Попадая в организм человека, они способны накапливаться в опухолях в большом количестве и нарушать в них обмен веществ, в первую очередь кальция, магния и фосфора. Объектом настоящего исследования является высокомолекулярный гепарин, широко использующийся как антикоагулянт в медицине. Его способность образовывать комплексные соединения с двух-, трехзарядными катионами металлов, а также с лантаноидами, позволяет напрямую получать комплексы, способные к усилению антикоагулянтной активности и одновременного ослаблению побочных эффектов. Все выше сказанное подтверждает актуальность выбранного исследования.

Основное содержание диссертационной работы. Диссертация включает введение, две главы обзора литературных данных, главу экспериментальной части, главу обсуждения результатов, заключение, список использованных источников и приложение. Работа изложена на 90 страницах, содержит 90 рисунков, 13 таблиц. С 90 страницы по 123 страницу размещаются приложения. Список использованных литературных источников включает 90 наименований.

Во *Введении* автор формулирует актуальность данного исследования, цель и задачи работы, его научную новизну, теоретическую и практическую значимость, методологию и методы исследования. Сформулированы основные положения, выносимые на защиту, степень достоверности полученных результатов и апробация работы, а также личный вклад автора в выполненное исследование.

В первой главе «Структура и координационные возможности гепарина» (стр.16-28) представлены литературные данные о структуре мономерного звена высокомолекулярного гепарина, способе его биосинтеза, выделения, осложняющего структурную неоднородность молекулы. Подробно рассмотрены состав и моносахаридные компоненты гепарина, формирующие этот состав. Уделено внимание спектральным свойствам гепарина (ЯМР-, ИК-спектроскопии), которые позволяют охарактеризовать конформации кольца идуронатных остатков либо в 1C_4 (кресло) и 2S_0 (лодка).

Структура гепарина включает в себя большое количество кислородных центров способных координироваться с широким спектром ионов металлов. Автором подробно рассмотрены координационные свойства гепарина на примере координации гепарина с кальцием, как наиболее изученного процесса. Было установлено, что основную роль в связывании кальция играют карбоксилатная и сульфаминовая группы. Показано, что тип и механизм образования металлокомплексов гепарина зависит от большого количества факторов: сродства комплексообразователя к кислороду, рН среды, соотношения компонентов, модификаций мономерного звена гепарина. В заключении первой главы автор делает вывод, что в области исследования координационных соединений гепарина еще достаточное количество «белых пятен», а исследований, направленных на понимание механизма образования и предсказания свойств таких комплексов, недостаточно.

Во второй главе «Координационные возможности лантаноидов» (стр.29-43) изложены общие сведения о лантаноидах. Представлена информация об их физико-химических свойствах, рассмотрены такие понятия как лантаноидное сжатие и закономерности, появляющиеся в ряду лантаноидов при этом эффекте. Показано, что с увеличением атомного номера константа устойчивости комплексов лантаноидов обычно увеличивается; щелочность ионов лантаноидов уменьшается; постепенно уменьшается минимальное значение рН, при котором происходит гидролиз.

Ионы лантаноидов в комплексных соединениях имеют широкий диапазон координационных чисел, что зависит от ряда факторов, в том числе и лантаноидного сжатия. Так, для одного и того же иона большее координационное число приводит к большему эффективному ионному радиусу, или, когда координационное число и валентное состояние остаются неизменными, эффективный ионный радиус будет уменьшаться с увеличением атомного номера. Для ряда лантаноидов рассмотрены особенности комплексообразования, выражающиеся в таком явлении, как тетрадный эффект.

Автор представляет раздел, посвященный применению в медицине, как в виде простых солей, так и в виде комплексных соединений лантаноидов.

Экспериментальная часть (стр. 44–46). Содержит описание методик очистки и приготовления используемых реактивов, синтеза исследуемых комплексных соединений гепарина с ионами лантаноидов. Представлена информация о методах изучения комплексообразования в растворах: рН-метрическое титрование и математическое моделирование. Описаны методики, используемые для изучения физико-химических свойств и строения твердых комплексов: рентгеноспектральный электронно-зондовый анализ (ЕРМА), ИК-спектроскопия и синхронный термический анализ (ДСК и ТГА).

Результаты и их обсуждение (стр. 47-77) содержит описание нескольких направлений диссертационного исследования. В первой части на основе данных рН-метрического титрования систем $Ln^{3+} - H_2O - Hер^{3-}$ и с помощью метода математического моделирования были составлены компонентные матрицы для исследуемых систем, включающие следующие базисные частицы и комплексные формы: Ln^{3+} , $Hер^{3-}$, H^+ , OH^- , $[LnHер]$, $[HHер]^{2-}$. В результате математического моделирования были определены

равновесные концентрации частиц для каждой исследуемой системы $\text{Ln}^{3+} - \text{H}_2\text{O} - \text{Hep}^{3-}$ и выявить те интервалы значений pH раствора, в которых преимущественно образуются комплексы состава $[\text{LnHep}]$, определены логарифмы констант образования этих форм и Проведен анализ зависимости этой величины от размера ионного радиуса лантаноида.

Далее автор синтезировал твердые комплексы $[\text{Ln}(\text{H}_2\text{O})_x\text{Hep}]_n$ с довольно высокими выходами 82,5-79 %. Методом сканирующей электронной микроскопии, синхронного термического анализа и данных ИК-спектроскопии установлен состав полученных соединений. Было проведено моделирование структуры комплекса с применением методов квантовой химии.

В *заключении* представлены выводы по работе, которые полно характеризуют основные результаты, полученные в ходе диссертационного исследования.

Список литературы, оформленный по правилам, содержит 90 наименований.

Достоверность результатов и выводов. Достоверность результатов обеспечивается использованием современных физико-химических методов анализа, выполненных на поверяемом оборудовании, воспроизводимостью экспериментальных данных в пределах заданной точности, согласованностью с общепринятыми научными положениями и известными литературными данными. Для доказательства состава полученных комплексов использованы методы сканирующей электронной микроскопии, синхронного термического анализа и данных ИК-спектроскопии. Цели и задачи исследования четко сформулированы и взаимно согласованы с выводами по работе, которые отражают ее основные результаты. Автором опубликовано 17 печатных работ, среди которых 5 статей, входящих в Перечень рецензируемых изданий, рекомендованных ВАК РФ и индексируемых в международных базах данных, 10 тезисов докладов. Получено 2 Патента РФ.

Таким образом, работа прошла достаточную апробацию, результаты исследований докладывались на международных и всероссийских конференциях. Содержание автореферата соответствует тексту диссертации, автореферат логично структурирован и содержит всю необходимую информацию.

Научная новизна, практическая и теоретическая значимость. К ним относятся результаты, впервые полученные при исследовании химических равновесий в водных системах Ln^{3+} - Hep^{3-} и рассчитанные константы устойчивости комплексных форм ($[\text{LnHep}]$), состоящих из трехосновного мономерного звена гепарина и иона лантаноида. Впервые выделены в твердом виде «островные» комплексные соединения гепарина с рядом ионов РЗЭ, не содержащие внешнесферные ионы натрия. С помощью элементного и термического анализа были получены термические характеристики и брутто-формулы исследуемых комплексов. На основе данных ИК-спектроскопии и результатов квантовохимического моделирования предположен способ координации функциональных групп и вероятные структурные формулы комплексного соединения мономерного звена гепарина с ионами лантаноидов.

Выявлен оптимальный функционал (M06-HF) для квантово-химического моделирования комплексов гепаринатов и аналогичных им соединений.

Полученные данные могут быть использованы в следующих учебных и научных учреждениях:

1. ФГБОУ ВО «Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского».
2. ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова».
3. ФБГУН «Институт неорганической химии им. А.В. Николаева Сибирского отделения РАН».
4. ФБГУН «Институт металлоорганической химии им. Г.А. Разуваева РАН».
5. ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет».

6. ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова».
7. ФГБОУ ВО «Тверской государственный университет».

Соответствие работы заявленной научной специальности. Работа Скобина М.И. посвящена установлению количественных зависимостей между химическим составом комплексов всего ряда лантаноидов с гепарином, их структурой и физико-химическими свойствами. В этой связи диссертация соответствует следующим пунктам паспорта специальности 1.4.4. Физическая химия: п.1 Экспериментально-теоретическое определение энергетических и структурно-динамических параметров строения молекул и молекулярных соединений, а также их спектральных характеристик; п. 2. В части «Экспериментальное определение термодинамических свойств веществ, расчет термодинамических функций простых и сложных систем, в том числе на основе методов статистической термодинамики»; п. 11 в части «Получение методами квантовой химии и компьютерного моделирования данных об электронной структуре».

Вопросы и замечания по тексту диссертации

1. На стр. 52 автор делает вывод «Основной причиной перестройки внутримолекулярной структуры комплексов является одновременное воздействие двух факторов: уменьшение третьего потенциала ионизации, в ряду лантаноидов и стерический фактор». Однако третий потенциал ионизации в ряду лантаноидов постоянно не уменьшается, его изменение происходит скачкообразно. Например, для Ho и Er третий потенциал равен 22,8 и 22,7 эВ соответственно, для Lu 25,0 эВ, поэтому полученную зависимость lgK комплексов гепарина от изменения третьего потенциала ионизации РЗЭ вряд ли можно объяснить. При этом на стр.10 автореферата мы читаем другое объяснение.
2. Стр. 59. Не трудно посчитать $0.077/0.03 = 2,57$; $0.083/0.03 = 2,77$. Соотношение составляет $2,6 : 2,8$. Автор приводит следующее: $2.5:3$ ($0.077/0.03 : 0.083/0.03$). По правилам округления в математике мы должны записать $3:3$?
3. На стр. 59 автор приводит следующее «Причинами данного события является уменьшение ионного радиуса с одновременным увеличением заряда ядра лантаноида, что приводит к перестройке изначальной структуры некоторых комплексов». Что понимается под перестройкой, какова она?
4. На стр. 60 идет описание термической устойчивости для комплексов состава $[Ln^2(H_2O)_3Hep]_n$ (Ln: Er^{3+} , Tm^{3+} , Yb^{3+} , Lu^{3+}) и $[Ln^1(H_2O)_4Hep]_n$, где Ln = La и оставшиеся РЗЭ. Что означает Ln^1 , Ln^2 , такое обозначение появилось впервые и больше не использовалось. В то же время на стр. 54 в табл. 4.3 приводятся структуры полностью наоборот: $[La(H_2O)_3Hep]_n$ и $[Lu(H_2O)_4Hep]_n$.
5. В табл. 4.7 на стр. 63 для « $[Na_3Hep]_n$ до нагрева» отсутствует полоса, вызванная колебаниями связи C=O, и далее по тексту этот факт обсуждается. В то же время на стр. 67 в табл. 4.9 такая полоса присутствует. Где же правильно? Почему при нагревании исследуемого образца до $250\text{ }^{\circ}\text{C}$ и выше исчезает полоса при 1424 см^{-1} , характеризующая асимметричные валентные колебания связи C=O?
6. При описании ИК спектров автор на стр. 67, 69 оперирует определением «изгибные колебания». В механике этот термин применяется для балок, стержней. Что понимается под этим определением для рассматриваемых соединений в ИК спектроскопии?
7. Во всех приведенных ИК спектрах присутствует кристаллизационная вода, о чем свидетельствует широкая полоса поглощения в области $3500\text{--}3450\text{ см}^{-1}$.

- Считаем, что говорить об образцах (стр.66), которые были приготовлены как образцы, в которых устранили влияние воды и водородных связей неправильно.
8. Программа для расчета и моделирования структуры была лицензионная? Если да, то почему нет на нее ссылки?
 9. Использование автором «домашних» терминов: стр. 45 «промывали осажденное вещество не менее трех раз в водно-ацетонной смеси» - промывали водно-ацетоновой смесью; стр. 66 *снят, снятие* спектров, корректнее – измерение спектров.
 10. В списке литературы источники под номерами 1 и 8 совпадают, а ссылка 3 не имеет в выходных данных страницы публикации.
 11. Имеются орфографические ошибки, пропуски знаков препинания, пропуски слов (стр. 4, 16, 23, 26, 41, 63).

Указанные замечания носят редакционный характер и не снижают общего положительного впечатления от работы.

Таким образом, представленная на рассмотрение диссертация М.И. Скобина на тему «Физико-химические свойства и строение комплексных соединений гепарина с ионами редкоземельных элементов» по актуальности решаемой проблемы, новизне, достоверности, научной и практической значимости результатов полностью соответствует требованиям п.п. 9-14 Положения ВАК «О порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 года № 842, предъявляемых к диссертационным работам на соискание ученой степени кандидата химических наук. Диссертационная работа соответствует паспорту специальности 1.4.4. Физическая химия (в частности, п.1. Экспериментально-теоретическое определение энергетических и структурно-динамических параметров строения молекул и молекулярных соединений, а также их спектральных характеристик; п. 2. в части «Экспериментальное определение термодинамических свойств веществ, расчет термодинамических функций простых и сложных систем, в том числе на основе методов статистической термодинамики»; п. 11 в части «Получение методами квантовой химии и компьютерного моделирования данных об электронной структуре»), а ее автор Скобин Михаил Игоревич заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.4. Физическая химия.

Диссертация "Физико-химические свойства и строение комплексных соединений гепарина с ионами редкоземельных элементов" рассмотрена на заседании кафедры технологии тонкого органического синтеза ФГБОУ ВО "Ивановский государственный химико-технологический университет". Принимало участие в заседании 13 человек. Результаты голосования: "за" - 13, "против" - нет, "воздержались" - нет (протокол № 8 от 15.01.2024 г.)

Заведующий кафедрой ТТОС
доктор химических наук, профессор

Е.А. Данилова

Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего
образования
«Ивановский государственный химико-
технологический университет».
153000 г. Иваново, Шереметевский пр., д. 7
тел. +7 (4932) 30-73-46
e-mail: danilova@isuct.ru
<https://www.isuct.ru/>