

## ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию 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

Важное значение для медицины приобретают комплексные соединения редкоземельных элементов (РЗЭ), так как они дозированно поступают из препарата в организм в виде медленно образующегося аквакомплекса. Лантаноиды получили распространение в магнитно-резонансных методах исследования в медицине. Наиболее важным фармакологическим свойством РЗЭ является их высокая антикоагулянтная активность. Высокомолекулярный гепарин (Нер) широко используется, как антикоагулянт в медицине. Гепарин способен образовывать комплексные соединения практически со всеми двух- и трехзарядными катионами металлов, в том числе и с лантаноидами и образовывать молекулярные комплексы с аминокислотами, которые также как и комплексы гепарина с ионами РЗЭ обладают повышенной антикоагулянтной активностью вследствие синергизма компонентов. Однако, гепарин способен связываться с некоторыми белками, вызывая тромбоцитопению. Простым и надежным способом усиления антикоагулянтной активности и одновременного ослабления побочных эффектов может быть использование комплексных соединений РЗЭ с гепарином. Поэтому получение комплексных соединений гепарина с ионами РЗЭ ( $[Ln(H_2O)_xHep]_n$ ), установление закономерностей их образования и устойчивости, а также особенностей взаимосвязи строения комплексов с физико-химическими свойствами обуславливают **актуальность работы.**

Невзирая на частичную разработанность темы исследования, данные о комплексных соединениях гепарина, имеющего трехосновное мономерное звено и используемого в настоящей работе, и ионов лантаноидов отсутствуют, что не позволяет однозначно оценить изменение воздействия конкретного иона лантаноида на понижение концентрации  $Ca^{2+}$  в крови за счет введения исследуемых комплексов в кровоток.

**Целью диссертационного исследования** является установление количественных зависимостей между химическим составом комплексов всего ряда лантаноидов с гепарином, их структурой и физико-химическими свойствами. В соответствии с поставленной целью корректно определены задачи, объект и предмет исследования.

**Научная новизна работы:** впервые исследованы химические равновесия в водных системах  $Ln^{3+}$ - $Hep^{3-}$  и рассчитаны константы устойчивости комплексных форм ( $[LnHep]$ ), 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. Получены термические характеристики и бруттоформулы исследуемых комплексов, предположен способ координации функциональных групп и вероятные структурные формулы комплексного соединения мономерного звена гепарина с ионами лантаноидов; выявлен оптимальный функционал (M06-HF) для квантовохимического моделирования комплексов гепаринатов и аналогичных им соединений; впервые проведено моделирование структуры  $[Ln(H_2O)_xNep]_n$  методом DFT с использованием функционала M06-HF в сочетании с базисным набором функций CSDZ\*+.

**Практическая значимость** заключается в отработке методики синтеза и анализа состава твердых комплексов всего ряда лантаноидов с гепарином. Заложены теоретические и экспериментальные основы получения новых препаратов с улучшенным антикоагулянтным эффектом на основе комплексных соединений гепарина с ионами РЗЭ.

Отражены методология и методы исследования, а также личный вклад автора и положения, выносимые на защиту.

**Достоверность результатов** обеспечивается использованием современных физико-химических методов анализа, выполненных на поверяемом оборудовании, воспроизводимостью экспериментальных данных, согласованностью с общепринятыми научными положениями и известными литературными данными.

Диссертация состоит из введения, четырех глав, заключения, приложения и списка литературы, включающего 90 наименований. Работа содержит 123 страницы, включая 90 рисунков и 13 таблиц.

Во **введении** обоснована актуальность темы исследования, сформулированы цель и основные задачи, отмечена научная новизна полученных результатов, продемонстрирована их теоретическая и практическая значимость, а также приведены положения, выносимые на защиту, и представлено описание апробации полученных результатов.

В **первой главе** представлены литературные данные о структуре мономерного звена высокомолекулярного гепарина и приведена общая информация об исследуемом полисахариде. Рассмотрены координационные способности гепарина, возможные способы его координации с ионами металлов. Представлен обзор работ, посвященных изучению металлокомплексов гепарина, с последующим их анализом.

Во **второй главе** изложены общие сведения о 9 лантаноидах, об их физико-химических свойствах и применении в медицине. Для ряда лантаноидов рассмотрены особенности комплексообразования, выражающиеся в таких явлениях, как лантаноидное сжатие и тетрадный эффект.

В **третьей главе** сообщается об используемых реактивах, описывается синтез комплексных соединений гепарина с ионами лантаноидов, дана информация о методах изучения комплексообразования в растворах и методиках изучения физико-химических свойств и строения твердых комплексов.



В четвертой главе представлены результаты работы и их обсуждение. На основе данных рН-метрического титрования систем  $\text{Ln}^{3+} - \text{H}_2\text{O} - \text{Hep}^{3-}$  и с помощью метода математического моделирования были составлены компонентные матрицы для исследуемых систем и определено, что в системе  $\text{Hep}^{3-} - \text{H}_2\text{O}$  образуется монопротонированная комплексная форма  $[\text{NHep}]^{2-}$ , а в системе  $\text{Ln}^{3+} - \text{H}_2\text{O} - \text{Hep}^{3-}$  происходит формирование  $[\text{NHep}]^{2-}$  и среднего комплекса  $[\text{LnHep}]$ . Получены теоретические кривые титрования и определены равновесные концентрации частиц в диапазоне рН от 2.75 до 4.75 и значения логарифмов констант образования комплексов. Твердые комплексы гепарина с РЗЭ идентифицированы методом сканирующей электронной микроскопии, выполнен термический и ИК-спектроскопический анализы веществ. Выбран метод квантовохимического моделирования и получено два типовых набора структур исследуемых образцов: структуры первого типа включают комплексные соединения  $[\text{Ln}(\text{H}_2\text{O})_3\text{Hep}]_n$ , второго типа-  $[\text{Ln}(\text{H}_2\text{O})_4\text{Hep}]_n$ .

В заключении приведены выводы, соответствующие представленным результатам и дальнейшие перспективы исследований.

По работе имеются следующие вопросы и замечания:

1. Представляется, что не было необходимости столь подробно описывать общеизвестные свойства лантаноидов (глава 2).
2. Требуют пояснения выводы о количестве молекул кристаллизационной и координационной воды, сделанные на основе данных термического анализа. Как их удалось разделить? Количественные температурные характеристики представлены с очень высокой точностью, но, по сути, отличаются незначительно.
3. Чем объясняется такое деление на группы изучаемых комплексов, обычное деление-это цериевая и иттриевая группы?
4. Неясно, с чем связано увеличение числа координированных лигандов при уменьшении радиусов ионов лантаноидов.
5. Каким образом разные значения максимумов экзотермических пиков связаны с изменением внутримолекулярной структуры комплексов. Представленное в работе утверждение (с.61) носит достаточно декларативный характер.
6. Чем, кроме убыли массы образцов, доказан состав и превращения неорганических веществ при температурах выше  $500^\circ\text{C}$ ?
7. К сожалению, термические характеристики комплексов изучены только в окислительной атмосфере и не отражают процессы термолиза самих соединений.
8. На с. 10, 46 сказано, что ИК-спектры записывались в диапазоне  $450-7500 \text{ см}^{-1}$ , а все приведенные данные касаются области  $450-4000 \text{ см}^{-1}$ .
9. Чем можно объяснить и подтвердить выводы о разной координации в двух группах лантаноидов с гепарином, а также частично ковалентном характере координации между комплексообразователями и гепарином (с.69)?

Высказанные замечания не умаляют положительной оценки выполненной работы, а скорее служат рекомендациями для дальнейших исследований.

Автореферат и публикации отражают основное содержание и результаты диссертации.

Работа может быть рекомендована для научных организаций и вузов, занимающихся разработкой применения в медицине комплексных соединений редкоземельных элементов с биолигандами.

Работа прошла достаточную апробацию. По теме диссертации опубликовано 17 печатных работ: 5 статей в журналах, рекомендованных ВАК РФ и индексируемых в международных базах данных, 10 тезисов докладов всероссийских и международных конференций, а также 2 патента на изобретение.

Считаю, что диссертационная работа соответствует требованиям пп.9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» (в действующей редакции), утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации 24 сентября 2013 года № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор Скобин Михаил Игоревич заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.4. Физическая химия.

Черкасова Гатьяна Григорьевна,  
доктор химических наук, профессор,  
ФГБОУ ВО «Кузбасский государственный технический  
университет им. Т.Ф.Горбачева»,  
директор Института химических  
и нефтегазовых технологий.  
650000, г. Кемерово, ул. Весенняя, 28  
e-mail; ctg.htnv@kuzstu.ru