

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора химических наук Мустафиной Асии Рафаэлевны

на диссертационную работу Столяровой Елены Дмитриевны

«СИНТЕЗ КОМПЛЕКСОВ ТРАНС (L,L)-[Ru(NO)L₂Cl₃] С N-ДОНОРНЫМИ ГЕТЕРОЦИКЛАМИ (L) И ИХ ФОТОХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА», представленную на соискание степени кандидата химических наук по специальности

1.4.1. Неорганическая химия

Онкологические заболевания являются социально значимыми, в то время как борьба с ними осложняется мутацией раковых клеток, приводящей к их лекарственной резистентности. Это является причиной поиска новых лекарственных препаратов, в том числе на основе нитрозорутениевых комплексов. Одним из перспективных подходов к дизайну нитрозорутениевых комплексов является введение в их состав лигандов на основе N-гетероциклов, поскольку такие комплексы менее токсичны, чем препараты платины, и обладают антиметастатической активностью. Их ключевой компонент — координированный монооксид азота (NO), медиатор многих процессов, включая пролиферацию и апоптоз клеток. Локальное изменение концентрации NO может оказывать терапевтический эффект при лечении опухолей и влиять на кровяное давление. Это изменение можно контролировать видимым светом, который разрушает фоточувствительную связь Ru-NO и высвобождает NO, что открывает возможности для фотодинамической терапии.

Для изучения нитрозокомплексов необходимо создание разнообразных соединений с варьируемым лигандным окружением рутения. Дизайн комплексов с биомиметическими N-донорными лигандами используется в данной работе как подход к повышению антираковой активности и минимизации побочных эффектов. Установление связи между структурой соединений и их свойствами является важной проблемой создания антираковых препаратов на основе нитрозорутениевых комплексов. В свою очередь, для ее решения необходимо создать фундаментальные основы для направленного создания комплексов-прекурсоров для медицинских применений. Для этого требуется не только создание эффективных методик синтеза, но и оценка их эффективности в качестве доноров NO, а также понимание механизмов высвобождения моно-оксида азота из нитрозорутениевых комплексов. Именно поэтому тема кандидатского исследования Столяровой Е. Д. является актуальной.

Объем и структура работы. Диссертация изложена на 139 страницах, содержит 68 рисунков и 15 таблиц. Работа состоит из введения, обзора литературы (гл. 1),

экспериментальной части (гл. 2), результатов и их обсуждения (гл. 3), заключения, выводов и списка цитируемой литературы (162 наименования).

Большим достоинством данной работы считаю установление сольвент-ассистированного механизма замещения хлоридных лигандов в нитрозильно-хлоридном комплексе на N-гетероциклы, что стало основой направленного синтеза комплексов различного состава. В частности, впервые получено и охарактеризовано полным набором физико-химических методов, включая РСА, одиннадцать нитрозокомплексов рутения, в том числе впервые представлен МОКП, содержащий в качестве линкеров нитрозорутениевые комплексы. Оценка термической стабильности метастабильных состояний нитрозорутениевых комплексов различного состава с привлечением литературных данных позволила автору заключить, что объединение данных комплексов в супрамолекулярную структуру МОКП способствует стабилизации метастабильного состояния. Интересным методологическим результатом данной работы является оценка достоверности и фундаментальной значимости различных методик расчета квантовых выходов реакций фотолиза. Важным фундаментальным результатом данной работы является также то, что с помощью квантово-химических расчетов объяснены изменения, происходящие в спектрах электронного поглощения нитрозорутениевых комплексов при их облучении светом и описаны молекулярные переходы, отвечающие за появление новых полос в спектре. Все вышесказанное определяет **научную новизну работы**.

Теоретическая и практическая значимость работы. Теоретическая значимость работы заключается в данных о строении комплексов и их спектральных характеристиках; сведениях о строении комплексов, их энергетических уровнях и спектрах, полученных с использованием квантовохимических расчетов; найденных закономерностях влияния строения N-донорного лиганда в составе комплексов на квантовые выходы в реакциях фотолиза. Практическая значимость работы заключается в разработке метода синтеза нитрозокомплексов рутения с N-донорными гетероциклами из исходного $K_2[RuNOCl_5]$, установлении механизма протекающей реакции, обосновании влияния противоиона $[RuNOCl_5]^{2-}$ на качественный состав синтетической смеси; демонстрации влияния выбора метода расчета квантового выхода реакции фотолиза на итоговые числовые значения и описании метода, позволяющего наиболее точно рассчитывать квантовый выход в изучаемых системах. Шесть полученных в работе комплексов исследованы по отношению к раковым клеточным линиям, активность двух комплексов исследована в присутствии и отсутствии облучения синим светом.

Методология и методы диссертационного исследования включают синтез и характеризацию нитрозокомплексов рутения физико-химическими методами (элементный

анализ, ИК-спектроскопия, РФА, РСА); исследование реакционных смесей комплексов методами ЯМР спектроскопии для описания их состава и протекающих процессов; исследование спектроскопических характеристик растворов комплексов методами ИК-, УФ-вид спектроскопии без облучения и в процессе фотолиза; проведение DFT-расчетов для получения теоретических сведений о строении комплексов, их энергетических уровнях и спектрах, сопоставление расчетов с экспериментальными данными; исследование цитотоксичности комплексов по отношению к раковым клеточным линиям.

По теме диссертационной работы опубликовано 6 статей в международных журналах, которые входят в перечень индексируемых в международной системе научного цитирования Web of Science. В материалах всероссийских и зарубежных конференций опубликованы тезисы 5 докладов. Применение современных аналитических и физико-химических методов для характеристики состава, строения и свойств полученных соединений, а также согласованность различных экспериментальных данных свидетельствует о высокой **достоверности результатов исследований**.

По тексту диссертационной работы можно сделать следующие замечания:

1. Хотя в целом работа хорошо оформлена, недостатком оформления следует считать то, что при обсуждении свойств и структуры комплексов не всегда приводятся их формулы, что затрудняет понимание, поскольку нумерацию комплексов можно найти только в экспериментальной части.
2. Следует также отметить, что, если обозначения цис- и транс- хорошо известны, то обозначение «мер-» следовало бы объяснить.
3. В работе обсуждается биологическая активность шести из полученных нитрозорутениевых комплексов, при этом в экспериментальной части не указано с помощью какой из стандартных методик проведена оценка цитотоксичности. В работе приводятся данные цитометрии с использованием двух известных индикаторов для оценки механизмов клеточной гибели. Почему автор называет это методом высококонцентрационного анализа?
4. Почему автор избегает обсуждения отсутствия эффекта облучения на цитотоксичность комплексов, ведь наряду с фото-воздействием, еще одним хорошо известным триггером высвобождения моно-оксида азота из нитрозорутениевых комплексов является взаимодействие с восстановителем – глутатионом, уровень которого высок в раковых клетках?

Однако приведенные замечания являются незначительными и не затрагивают существа работы, не умаляют ее высокий научно-практический уровень.

Диссертационная работа соответствует п. 7. «Процессы комплексообразования и реакционная способность координационных соединений, Реакции координированных лигандов» паспорта специальности 1.4.1. Неорганическая химия. Диссертационная работа Столяровой Елены Дмитриевны «Синтез комплексов транс (L,L)-[Ru(NO)L₂Cl₃] с N-донорными гетероциклами (L) и их фотохимические свойства» по объёму выполненных исследований, актуальности, научной новизне и практической значимости соответствует требованиям, изложенным в п. 9-14 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (в редакции от 25.01.2024 г.), а её автор заслуживает присуждения учёной степени кандидата химических наук по специальности 1.4.1. Неорганическая химия.

Доктор химических наук (02.00.04 - Физическая химия), доцент, главный научный сотрудник Лаборатории физико-химии супрамолекулярных систем ИОФХ им. А.Е. Арбузова — обособленного структурного подразделения ФГБУН «ФИЦ КазНЦ РАН». Почтовый адрес: 420088, г. Казань, ул. Академика Арбузова, д. 8.
e-mail: asiya@iopc.ru,
Тел.: +7 (843) 273-93-65

Мустафина А. Р.

