

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

на диссертацию ЯКОВЛЕВА Ивана Алексеевича

«СИНТЕЗ НОВЫХ НИТРО-НИТРОЗОКОМПЛЕКСОВ Ru с N-ДОНОРНЫМИ ГЕТЕРОЦИКЛАМИ И ИССЛЕДОВАНИЕ ИХ ФОТОХИМИЧЕСКИХ СВОЙСТВ И БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ»,

представленную на соискание ученой степени

кандидата химических наук по специальности

1.4.1. Неорганическая химия

Развитие противораковой терапии направлено на повышение избирательности и эффективности воздействия препаратов на опухолевые клетки, снижение побочных эффектов и оптимизацию проникновения действующих веществ в клетки. Перспективным решением выступает разработка инновационных методов доставки, включая инкапсулирование активных компонентов и их адресную активацию в пораженной ткани. Фотодинамическая (с генерацией активных форм кислорода или термическим воздействием) и фотохимическая (с образованием активных химических соединений) химиотерапия позволяют реализовать точечную активацию препарата посредством направленного облучения тканей. Комбинация таких методов с новыми системами доставки способна существенно повысить технологический уровень терапии. Особый интерес в этом контексте представляют нитрозокомплексы рутения, высвобождающие оксид азота(II) (NO) под действием облучения с образованием новых комплексных форм рутения. NO – биологически значимый радикал, обладающий высокой проникающей способностью благодаря малым размерам, нейтральному заряду и липофильным свойствам. Он участвует в регуляции кровяного давления, нейротрансмиссии, заживлении ран, борьбе с инфекциями, а также проявляет противомикробные и противоопухолевые эффекты (в зависимости от концентрации). Успешные клинические испытания комплексов рутения (NAMI-A, KP1019, NKP1339, TLD1443) и данные об *in vitro/in vivo* активности других Ru-комплексов стимулируют изучение их противораковой активности как альтернативы платиновым препаратам. В большинстве случаев лигандное окружение таких комплексов формируют N-донорные гетероциклические соединения.

Нитрозокомплексы металлов представляют собой перспективные носители оксида азота(II) благодаря способности контролируемо высвободить NO под воздействием светового излучения. Среди подобных соединений особое место занимают нитрозокомплексы рутения, ключевое преимущество которых — возможность разрыва связи Ru-NO под действием облучения, что приводит к высвобождению свободного оксида азота(II). Эффективное применение таких комплексов в фотодинамической (ФДТ) и

фотохимической (ФХТ) терапии требует выполнения ряда условий. Одно из основных — наличие полос поглощения в диапазоне терапевтического окна (600–1300 нм), в котором биологические ткани относительно слабо поглощают электромагнитное излучение.

Для адаптации нитрозокомплексов рутения к условиям терапевтического окна разработан ряд подходов, в числе которых: координация лигандов-антенн, позволяющих сдвинуть спектр поглощения комплекса из УФ-области в диапазон терапевтического окна, а также ап-конвертеров, способных поглощать несколько фотонов и испускать свет с меньшей длиной волны, чем поглощённый. Поисковые исследования в данной области идут широким фронтом, о чем свидетельствует резкий рост количества работ по химии комплексных соединений рутения и их биологическим приложениям с 1700 публикаций в 2000 году до 12000 в 2022 году. Вместе с тем определённые классы комплексов, представляющие интерес для медицинских приложений, остаются малоизученными. Так, нитро-нитрозокомплексы рутения, в состав координационной сферы которых входит NO и как минимум один NO₂/ONO лиганд, остаются относительно малоизученными. Таким образом, актуальны исследования, направленные на разработку методов синтеза координационных соединений рутения с нитро- и нитрозолигандами, а также дополнительными N-донорными гетероциклическими лигандами, адаптирующими фотофизические свойства комплексов под условия ФДТ и ФХТ.

В ходе диссертационного исследования Иван Алексеевич Яковлев поставил перед собой цель разработать синтетические подходы к комплексам нитрозорутения с N-донорными гетероциклическими лигандами и провести исследование их фотохимических и биологических свойств.

Достижение поставленной цели предполагало решение ряда взаимосвязанных задач, в числе которых: разработка и оптимизация методик синтеза нитрозокомплексов рутения с гетероциклическими N-донорными лигандами; исследование процессов фотоактивируемого выделения оксида азота(II) при облучении светом полученных соединений в растворах и определение продуктов фотолиза; изучение биологической активности полученных соединений по отношению к раковым линиям.

Все поставленные в работе задачи решены. В результате работы получены и исследованы новые нитрозокомплексы рутения с N-донорными гетероциклическими лигандами и показана возможность получения их ацетатных солей. Разработана и применена методика изучения процессов фотолиза нитрозокомплексов рутения с помощью одновременной записи ИК и оптических спектральных данных и предложен способ расчёта квантового выхода на её основе. Показано значительное влияние строения лигандов для данного класса комплексов на липофильность и цитотоксическую активность.

Диссертация изложена на 123 страницах, содержит 45 рисунков и 15 таблиц. Работа состоит из введения, обзора литературы (гл. 1), экспериментальной части (гл. 2), результатов и их обсуждения (гл. 3), заключения, выводов, списка литературы (168 наименований) и приложения.

В главе 1 (литературном обзоре) обсуждаются методы синтеза нитрозокомплексов рутения с органическими лигандами с акцентом на использование $\text{Na}_2[\text{RuNO}(\text{NO}_2)_4(\text{OH})]$ в качестве исходного соединения. Также рассмотрены фотохимические свойства нитрозокомплексов рутения и показано, что нитрозокомплексы способны проявлять как связевый изомеризм Ru-NO, так и подвергаться фотолизу с образованием свободного NO; проведен анализ способов определения квантового выхода фотолиза. Обобщены данные по биологической активности комплексов рутения и нитрозокомплексов в отношении возможности их применения в качестве противораковых агентов в химиотерапии и фотоактивируемой химиотерапии. В главе 1 обоснован выбор объектов исследования и сформулированы задачи работы.

Глава 2 содержит описание методик синтеза целевых соединений, методов их характеристики (ИК-, электронная спектроскопия, РСА, элементный анализ и др.) и оценки биологической активности.

Основная часть диссертационной работы Ивана Алексеевича посвящена изложению и обсуждению результатов, полученных при решении сформулированных задач. Было показано, что реакция $[\text{RuNO}(\text{NO}_2)_4\text{OH}]$ с двумя эквивалентами сульфаминовой кислоты с последующим взаимодействием с N-донорными гетероциклическими лигандами позволяет с хорошим выходом (~60%) получать комплексы состава $[\text{RuNO}(\text{L})_x(\text{NO}_2)_2\text{OH}]$ ($x = 1, 2$). Установлено, что $[\text{RuNO}(\text{HInd})_2(\text{NO}_2)_2\text{OH}]$ при взаимодействии с уксусной кислотой дает соответствующий ацетат, обладающий хорошей растворимостью в воде. Всего получено и структурно охарактеризовано 6 новых нитрозокомплексов рутения с N-донорными гетероциклическими лигандами.

На основании экспериментальных и теоретических данных установлен общий для всех нитрозокомплексов механизм фотолиза с образованием NO и комплексов рутения, содержащих координированную молекулу растворителя. Образование оксида азота(II) было подтверждено с помощью теста с реактивом Грисса и записи ЭПР спектров со спиновой ловушкой.

Важным достижением является создание установки для определения квантовых выходов реакции фотолиза нитрозокомплексов рутения с использованием данных ИК-спектроскопии и электронной спектроскопии ЭСП, получаемых в реальном времени с

помощью проточной системы. С использованием данной системы определен квантовый выход фотолиза, лежащий для полученных комплексов в диапазоне 4–11%.

Автором были изучены цитотоксические свойства *in vitro* полученных соединений по отношению к клеточным линиям A549, MRC5 и MCF-7. Значения IC_{50} лежат в диапазоне от 3 до 100 мкМ, что свидетельствует об умеренной активности полученных соединений по отношению к раковым клеткам. Для комплекса $[RuNO(Phen)(NO_2)_2OH]$ показана высокая селективность при сравнении цитотоксичности относительно линий MRC5 и A549, а также повышение цитотоксичности при фотоактивации. Для комплексов с эфирами никотиновой и изоникотиновой кислот показано существенное понижение IC_{50} при замене метилового эфира на этиловый.

Работа выполнена на высоком экспериментальном и теоретическом уровне, полученные в ней результаты носят пионерский характер в области химии нитрозокомплексов рутения, выявленные закономерности важны для дизайна эффективных генераторов NO, обладающих перспективами практического применения в медицине. Полученные результаты достоверны и обоснованы благодаря использованию комплекса современных физико-химических методов анализа; подтверждению структуры соединений данными рентгеноструктурного анализа (РСА); воспроизводимости экспериментальных данных; корректной статистической обработке результатов биологических испытаний.

Основные результаты работы опубликованы в научных журналах и представлены на научных конференциях: 4 статьи в рецензируемых международных журналах, которые входят в перечень индексируемых в международной системе научного цитирования Web of Science; тезисы 4 докладов в материалах всероссийских и международных конференций. Основные теоретические положения и выводы, сформулированные в диссертации, содержатся в вышедших публикациях; на момент выхода из печати все представленные результаты являлись новыми. Автореферат полностью отражает содержание диссертационной работы.

По работе и имеется ряд замечаний и вопросов.

1. Литературный обзор слабо проиллюстрирован структурами обсуждаемых комплексов рутения, практически не обсуждаются особенности строения комплексов.

2. В работе показано, что денитрование комплекса $Na_2[RuNO(NO_2)_4OH]$ с помощью сульфаминовой кислоты приводит к замещению двух из четырёх нитрогрупп. С чем это связано?

3. Цитотоксичность соединений безусловно связана с их липофильностью, обеспечивающей хорошее проникновение через мембраны и одновременно достаточную растворимость в воде для переноса к биологическим тканям. Попадают ли полученные

нитрозокомплексы рутения, имеющие наибольшую цитотоксичность, в оптимальный диапазон липофильности?

4. В экспериментальной части повсеместно если даны количества веществ, то не приведены загрузки в граммах (и наоборот), а также не приведены выходы в граммах. Синтезы многих комплексов схожи и для них следовало бы привести общую методику.

5. В работе регулярно встречаются опечатки, например, на стр. 8, 14, 17, 18, 23, 26, 27, 33, 34, 53, 66, 78, в заключении, в выводе 4; электронные спектры названы необычно “УФ-вид спектры”.

Данные замечания не ставят под сомнения достижение целей и главные результаты работы. Исследование Ивана Алексеевича вносит заметный вклад в развитие химии нитрозокомплексов рутения, оно открывает перспективы для создания новых фотоактивных материалов и биологически активных веществ.

В заключении следует подчеркнуть, что диссертационная работа Яковлева Ивана Алексеевича «СИНТЕЗ НОВЫХ НИТРО-НИТРОЗОКОМПЛЕКСОВ Ru с N-ДОНОРНЫМИ ГЕТЕРОЦИКЛАМИ И ИССЛЕДОВАНИЕ ИХ ФОТОХИМИЧЕСКИХ СВОЙСТВ И БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ» представляет собой крупное исследование химии и прикладного потенциала нитрозокомплексов рутения, в результате которого получены новые нитрозокомплексы, выявлены особенности их фотохимической трансформации с выделением NO и потенциал применения в медицине.

Диссертационная работа Яковлева Ивана Алексеевича отвечает требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, в том числе критериям пунктов 9-14 "Положения о порядке присуждения ученых степеней", утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г. (в редакции Постановления Правительства Российской Федерации № 335 от 21.04.2016 г. и Постановления Правительства Российской Федерации № 1786 от 26.10.2023 г. и № 62 от 25.01.2024), а ее автор, Яковлев Иван Алексеевич, заслуживает присуждения ему ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.1. Неорганическая химия.

Отзыв подготовил:

Заместитель директора по научной работе, заведующий Лабораторией гетероциклических соединений им. академика А.Е. Чичибабина Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской

академии наук, член-корреспондент РАН, доктор химических наук (02.00.03 – органическая химия)

Третьяков Евгений Викторович

05 мая 2026 г.

Адрес: Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук (ИОХ РАН)

Российская Федерация, 119991, г. Москва, Ленинский проспект, 47.

Тел.: +7 499 137-29-44

e-mail: tretyakov@ioc.ac.ru

Подпись сотрудника Е.В. Третьякова удостоверяю

Ученый секретарь ИОХ РАН, к.х.н.

05 мая 2026 г.



И. К. Коршевец