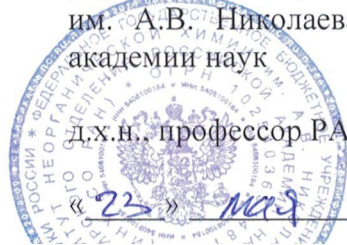


УТВЕРЖДАЮ

Директор Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт неорганической химии им. А.В. Николаева Сибирского отделения Российской академии наук



д.х.н., профессор РАН

К.А. Брылев

«23» мая 2025 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт неорганической химии им. А.В. Николаева Сибирского отделения Российской академии наук

Диссертация Столяровой Елены Дмитриевны на тему «Синтез комплексов транс (L,L)-[Ru(NO)L₂Cl₃] с N-донорными гетероциклами (L) и их фотохимические свойства» на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.1. Неорганическая химия выполнена в Лаборатории редких платиновых металлов Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт неорганической химии им. А.В. Николаева Сибирского отделения Российской академии наук (ИНХ СО РАН). В период подготовки диссертации с сентября 2020 г. по настоящее время Столярова Елена Дмитриевна обучается в очной аспирантуре ФГАОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет», с 2020 г. по настоящее время работает младшим научным сотрудником в Лаборатории редких платиновых металлов ИНХ СО РАН. В 2020 г. окончила ФГАОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет» по специальности 04.05.01 «Фундаментальная и прикладная химия».

Справки о сданных кандидатских экзаменах выданы ФГАОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет» и ФГБУН Институт неорганической химии им. А.В. Николаева СО РАН 16 мая 2025 года.

Научный руководитель – доктор химических наук, доцент, главный научный сотрудник Лаборатории редких платиновых металлов ИНХ СО РАН Костин Геннадий Александрович.

На семинаре отдела присутствовали: 44 сотрудника отдела и приглашенные, в том числе 7 докторов наук, членов диссертационного совета 24.1.086.01 (д.х.н. Гущин А.Л., д.х.н., профессор РАН Дыбцев Д.Н., д.х.н., доцент Костин Г.А., д.х.н., профессор Коренев С.В., д.х.н. Миронов Ю.В., д.х.н. Конченко С.Н., д.х.н., чл.-к. РАН Федин В.П.), 3 доктора наук (д.х.н. Булавченко А.И., д.х.н., профессор Лавренова Л.Г., д.х.н. Бабайлов С.П.) и 24 кандидата наук (к.х.н. Афонин М.Ю., к.х.н. Васильченко Д.Б., к.х.н. Баширов Д.А., к.х.н. Бородин А.О., к.х.н. Бардин В.А., к.х.н. Вершинин М.А., к.х.н. Воротников Ю.А., к.х.н. Воротникова Н.А., к.х.н. Вегнер М.В., к.х.н. Иванов А.А., к.х.н. Завахина М.С., к.х.н. Коновалов Д.И., к.х.н. Литвинова Ю.М., к.х.н. Макотченко Е.В., к.х.н. Руднева Ю.В., к.х.н. Петров П.А., к.х.н. Поповецкий П.С., к.х.н. Подлипская Т.Ю., к.х.н. Пронин А.С., к.х.н. Сеница Д.К., к.х.н. Пушкаревский Н.А., к.х.н. Филатов Е.Ю., к.х.н. Яровой С.С., к.х.н. Уланчиков А.А.).

Слушали: доклад соискателя Столяровой Елены Дмитриевны по диссертационной работе «Синтез комплексов транс (L,L)-[Ru(NO)L₂Cl₃] с N-донорными гетероциклами (L) и их фотохимические свойства».

Рецензент – доктор химических наук, профессор, заведующий Лаборатории химии полиядерных металл-органических соединений ИНХ СО РАН Конченко Сергей Николаевич.

Вопросы задавали: д.х.н. **Федин В. П.** (В чем заключается простота представленных в работе синтезов? Какие параметры определяют эту и в чем преимущество конкретно вашего метода? Каким образом проводится облучение клеточных культур в экспериментах по биологической активности? Как можно трактовать неудачные результаты эксперимента по облучению клеток в присутствии комплексов и почему это не привело к повышению цитотоксичности?) к.х.н. **Иванов А. А.** (Вопрос по 22 слайду: что означают контурные столбики на графиках с результатами эксперимента по биологической активности?) д.х.н. **Гущин А. Л.** (Проверялись ли комплексы на способность к флуоресценции? На слайде, посвященном синтезу соединений в методах характеристики указан ЭПР – зачем и как проводились эти исследования? Почему в постановке целей исследования вы используете слово «свойства», а не «активность»? Какой механизм замещения можно предположить для первой стадии превращений $[\text{RuNOCl}_5]^{2-}$?) д.х.н. **Дыбцев Д. Н.** (С чем связана нелинейная зависимость популяции живых клеток на графике на слайде 18?) д.х.н. **Конченко С. Н.** (Правильно ли составлен материальный баланс в уравнениях гидролиза нитрозорутениевого комплекса с этилизоникотинатом?).

По результатам рассмотрения диссертационной работы «Синтез комплексов транс (L,L)- $[\text{Ru}(\text{NO})\text{L}_2\text{Cl}_3]$ с N-донорными гетероциклами (L) и их фотохимические свойства» принято следующее заключение:

Диссертационная работа Столяровой Елены Дмитриевны выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институт неорганической химии им. А.В. Николаева Сибирского отделения Российской академии наук (ИНХ СО РАН) в период с 2020 по 2025 гг. в соответствии с госзаданием ИНХ СО РАН «Раздел фундаментальных и поисковых исследований: 1.4.1.1. Природа химической связи, реакционной способности, механизмов реакций, физико-химических свойств веществ», тема «Неорганические соединения, наночастицы и материалы на основе благородных и редких металлов: механизмы реакций, получение, физико-химические свойства» (FWUZ-2021-0002). Отдельные разделы работы были частично поддержаны грантами РФФИ 20-43-543002 «Дизайн и исследование молекулярных светоиндуцируемых генераторов оксида азота (II) на основе нитрозокомплексов рутения для применения в фотодинамической терапии», РФФИ 20-33-70262 «Нитрозил-содержащие комплексные линкеры для дизайна металл-органических каркасов с регулируемой фотогенерацией монооксида азота» и РНФ-АНР 22-43-09001: «Структурная динамика фотопереключаемых твердых фаз».

Личный вклад автора. Весь объем исследований по разработке методик синтеза полученных нитрозокомплексов рутения с N-донорными лигандами, выращиванию кристаллов, пригодных для рентгеноструктурного анализа, получению и расшифровке данных ИК-спектроскопии в твердом теле, установлению механизма реакций с помощью ЯМР спектроскопии, исследованию фотохимической активности в растворах методом ИК- и УФ-вид спектроскопии, обработке полученных данных (ИК, РСА, РФА, ЯМР) и проведении и интерпретации DFT-расчетов выполнен автором. Планирование экспериментов, обсуждение и обобщение результатов, подготовка публикаций проводилась автором совместно с научным руководителем д.х.н. Костиным Г. А.

Актуальность темы исследования. Открытие в конце 20-го века биологической роли оксида азота (II) привело к резкому возрастанию интереса к соединениям, потенциально пригодным в качестве его переносчиков в биологических системах, в том числе к нитрозокомплексам переходных металлов. На рубеже 1990–2000 годов число работ, посвященных этим комплексам, возросло почти на порядок, наибольший интерес при этом связан с нитрозокомплексами рутения и железа. Высокая устойчивость группы $(\text{RuNO})_3^+$ в химических превращениях и в то же время лабильность связи Ru-NO при облучении позволяет

рассматривать эти соединения как потенциальные платформы для контролируемого выделения NO, в том числе для создания препаратов для химиотерапии онкологических заболеваний. Несмотря на то, что пока ни один из комплексов рутения не стал полноценным фармпрепаратом, проведение клинических испытаний на комплексах рутения, по мнению их создателя Э. Алессо, привело к смене парадигмы, в которой соединения платины рассматривались как единственный вариант для создания металлсодержащих препаратов.

Комплексы рутения с N-гетероциклами обладают меньшей токсичностью по сравнению с лекарствами на основе платины, обладают антиметастатической активностью по отношению к различным клеточным линиям. Кроме того, нитрозокомплексы содержат координированную к рутению молекулу монооксида азота, известную в качестве медиатора многих биологических процессов, включая пролиферацию и апоптоз раковых клеток. Локальное изменение концентрации NO в биологических средах может иметь терапевтический эффект при лечении раковых опухолей, а также, сужая и расширяя сосуды, изменять кровяное давление. Такое изменение можно контролируемо создавать с помощью видимого света: фоточувствительная связь Ru-NO разрушается под облучением и высвобождает NO. Это свойство открывает новые возможности для фотодинамической терапии и позволяет применять препараты в локализованной области тела.

Для изучения нитрозокомплексов с точки зрения биомедицинских приложений необходимо создание широкого списка соединений с варьирующимся координационным окружением рутения и структурами самих лигандов. Дизайн комплексов с лигандами, встречающимися в биологических средах, может снизить вероятность и выраженность побочных эффектов, так как не только NO, но и другие фрагменты фоторазлагаемых комплексов могут включаться в метаболизм больного. В этом контексте целесообразно исследовать нитрозокомплексы с биомиметическими N-донорными лигандами. Установление связи между составом и структурой новых соединений и их прикладными свойствами позволит более направленно создавать возможные прекурсоры для медицинских применений. Кроме того, требуется подбор методик синтеза, позволяющих получить широкий спектр новых соединений, моделирование аккуратного эксперимента для исследования отклика полученных веществ на фотовозбуждение и их эффективности в качестве доноров NO.

Научная новизна состоит в разработке методики синтеза, получении и характеристизации физико-химическими методами новых комплексов нитрозорутения с N-донорными лигандами. Впервые получено и охарактеризовано полным набором физико-химических методов, включая РСА, одиннадцать нитрозокомплексов рутения. Предложен и обоснован механизм образования комплексных соединений в ходе синтеза. Для двух полученных нитрозокомплексов зарегистрированы метастабильные состояния (MS1), проведена оценка их заселенности. На примере шести полученных нитрозокомплексов выполнены расчеты квантового выхода реакции фотолиза с использованием различных математических моделей и комбинаций двух инструментальных методов – ИК- и УФ-вид спектроскопии. Проведено сравнение результатов расчетов между собой, обосновано предпочтительное использование комплексного метода определения квантового выхода, ранее не использовавшегося для оценки квантовых выходов фотолиза нитрозорутениевых комплексов. Шесть полученных в работе комплексов исследованы по отношению к раковым клеточным линиям, активность двух комплексов исследована в присутствии и отсутствии облучения синим светом.

Теоретическая и практическая значимость работы. 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 получаемые числовые значения и описании метода, позволяющего наиболее точно рассчитывать квантовый выход в изучаемых системах. Теоретическая значимость работы заключается в полученных данных о строении полученных 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.

Методология и методы диссертационного исследования. включают в себя:

- 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 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 методом высококонцентрационного анализа.

Положения, выносимые на защиту:

- разработанная методика синтеза нитрозокомплексов рутения с N-донорными лигандами
- механизм образования продуктов синтеза;
- структурные и спектральные данные полученных комплексов;
- рассчитанные квантовые выходы соединений в реакциях фотолиза, полученные с использованием данных ИК- и УФ-вид спектроскопии;
- данные по фотохимическим и биологическим свойствам полученных комплексов.

Степень достоверности результатов исследований. Достоверность представленных результатов основывается на высоком методическом уровне проведения работы, согласованности экспериментальных данных, полученных с помощью разных физико-химических методов, а также их согласованности с данными других исследований. О признании информативности и значимости основных результатов работы мировым научным сообществом также говорит их публикация в рецензируемых международных журналах и высокая оценка на российских и международных конференциях.

Соответствие специальности 1.4.1. Неорганическая химия. Диссертационная работа соответствует направлениям исследований 7. «Процессы комплексообразования и реакционная способность координационных соединений, Реакции координированных лигандов» научной специальности 1.4.1. Неорганическая химия.

Полнота опубликования результатов

По теме диссертационной работы опубликовано 6 статей в российских и международных журналах, индексируемых в международной системе научного цитирования Web of Science и рекомендованных ВАК РФ для публикации результатов диссертационных исследований. В материалах всероссийских и зарубежных конференций опубликованы тезисы 5 докладов.

Основные результаты работы изложены в следующих публикациях в рецензируемых изданиях:

1. Rechitskaya (Stolyarova) E.D., Kuratieva N.V., Lider E.V., Eremina J.A., Klyushova L.S. Tuning of Cytotoxic Activity by Bio-Mimetic Ligands in Ruthenium Nitrosyl Complexes // J. Mol. Struct. – 2020. – Vol. 1219. – 128565.
2. Речицкая Е.Д., Воробьев В.А., Куратьева Н.В., Костин Г.А. Гетеролигандный нитрозокомплекс рутения(II) с 3-цианопиридином: синтез, кристаллическая

- структура и связевая изомерия // Журн. структурной химии. – 2021. – Vol. 62, – № 2. – P. 256–264.
3. Stolyarova E.D., Mikhailov A.A., Ulantikov A.A., Eremina J.A., Klyushova L.S., Kuratieva N.V., Nadolinny V.A., Kostin G.A. Blue-to-Red Light Triggered Nitric Oxide Release in Cytotoxic/Cytostatic Ruthenium Nitrosyl Complexes Bearing Biomimetic Ligands // J. Photochem. Photobiol. A Chem. – 2021. – Vol. 421. – 113520.
 4. Михайлов А.А., Столярова Е.Д., Костин Г.А. Фотохимия нитрозокомплексов рутения в твердом теле и растворах и её потенциальные применения // Журн. структурной химии. – 2021. – Т. 62, – № 4. – С. 533–554.
 5. Vorobyev V., Cheplakova A.M., Stolyarova E.D., Komarov V.Yu., Kostin G.A. Metalloligand-Based Coordination Polymer Embedding the Nitrosyl Ruthenium Complex for Photoactive Materials with Bound Nitric Oxide // Dalton Trans. – 2022. – Vol. 51, – № 10. – P. 3954–3963.
 6. Stolyarova E.D., Vorobyev V., Kostin G.A. Ruthenium nitrosyl complexes with nicotinamide and isonicotinamide: crystal structure, electronic spectra and hydrogen bonding // J. Mol. Struct. – 2025. – Vol. 51, – № 10. – P. 3954–3963.

Материалы диссертационной работы представлены на конференциях:

1. Rechitskaya E.D., Makhinya A.N. «The alternative way of obtaining DMSO and DMF ruthenium nitrosyl complexes» // 43rd International Conference on Coordination Chemistry, 30 июля - 4 августа 2018 г. - Япония, Сендай, 2018
2. Rechitskaya E.D., Makhinya A.N. «The alternative way of obtaining ruthenium nitrosyl complexes» // 68th Conference of Japan Society of Coordination Chemistry, 28-30 июля 2018 г. - Япония, Сендай, 2018.
3. Rechitskaya E.D., Kostin G.A. «Synthesis of nitrosyl ruthenium complexes $[\text{Ru}(\text{NO})\text{L}_2\text{Cl}_3]$ with N-donor heterocycles» // International Conference on Coordination and Bioinorganic Chemistry, 2-7 июня 2019 г. - Словакия, Смоленице, 2019, С. 92.
4. Речицкая Е.Д., Костин Г.А. «Синтез и свойства нитрозокомплексов рутения вида $[\text{Ru}(\text{NO})\text{L}_2\text{Cl}_3]$ с биомиметическими N-донорными гетероциклами» // XXII Международная Черняевская конференция по химии, 18-22 ноября 2019 г. – Москва, 2019, С. 50.
5. Речицкая Е.Д., Костин Г.А. «Фотохимические свойства комплексов $[\text{RuNO}(\text{Ind})_2\text{Cl}_3]$ и $[\text{RuNO}(\text{Im})_2\text{Cl}_3]$ в диметилсульфоксиде» // XXVIII Международная Чугаевская конференция по координационной химии, 3-8 октября 2021 г. – Туапсе, 2021, С. 207.

Ценность научных работ соискателя ученой степени заключается в том, что в них представлены результаты комплексного исследования, посвящённого синтезу, изучению фотохимических и биологических свойств нитрозорутениевых комплексов с N-донорными гетероциклами.

Соавторы публикаций не возражают против использования материалов перечисленных работ в диссертации Столяровой Елены Дмитриевны. Опубликованные работы полностью отражают содержание диссертационной работы.

Решение о рекомендации работы к защите

Автор диссертации Столярова Елена Дмитриевна является сложившимся исследователем, владеет навыками экспериментальной работы и хорошо ориентируется в научной литературе в области диссертационной работы. Столярова Елена Дмитриевна способна самостоятельно формулировать задачи исследования и находить пути их решения, обладает высокой самостоятельностью, работоспособностью и ответственностью в

проведении исследований. Научные положения и выводы диссертационной работы, выполненной Столяровой Еленой Дмитриевной, не вызывают сомнения. Диссертация соответствует требованиям, предъявляемым к работам на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.1. Неорганическая химия.

В обсуждении работы выступили: В обсуждении работы выступили: научный руководитель д.х.н. Костин Г. А., рецензент д.х.н. Конченко С. Н., д.х.н. Федин В. П.

В ходе обсуждения было отмечено, что диссертационная работа Столяровой Елены Дмитриевны является законченной работой, выполненной на высоком современном экспериментальном и теоретическом уровне. Работа является полноценным научным исследованием и удовлетворяет требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям. Работа содержит большой объем материала, посвященный синтезу и свойствам новых нитрозокомплексов рутения с N-донорными гетероциклическими лигандами.

Работа отвечает требованиям п. 9–14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», предъявляемых ВАК РФ к кандидатским диссертациям.

ПОСТАНОВИЛИ: диссертация «Синтез комплексов транс (L,L)-[Ru(NO)L₂Cl₃] с N-донорными гетероциклами (L) и их фотохимические свойства» СТОЛЯРОВОЙ ЕЛЕНЫ ДМИТРИЕВНЫ рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.1. Неорганическая химия.

Заключение принято на заседании отдела химии координационных, кластерных и супрамолекулярных соединений ИНХ СО РАН. Присутствовало на заседании 44 человека. Результаты голосования «за» – 44 чел., «против» – нет, «воздержавшиеся» – нет, протокол № 328 от 23 мая 2025 г.

Председатель семинара

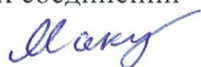
зав. отделом химии координационных, кластерных
и супрамолекулярных соединений
чл.-к. РАН, д.х.н.



Владимир Петрович Федин

Секретарь семинара

с.н.с. лаборатории химии комплексных соединений
к.х.н.



Евгения Васильевна Макотченко