

УТВЕРЖДАЮ

Исполняющий обязанности директора
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

«03» _____ 2026 г.



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

семинара Отдела химии координационных, кластерных и супрамолекулярных соединений Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт неорганической химии им. А.В. Николаева Сибирского отделения Российской академии наук

Диссертация Яковлева Ивана Алексеевича на тему «Синтез новых нитро-нитрозокомплексов Ru с N-донорными гетероциклами и исследование их фотохимических свойств и биологической активности» на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.1. Неорганическая химия выполнена в Лаборатории химии 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 2022 г. по настоящее время Яковлев Иван Алексеевич обучается в очной аспирантуре ФГБУН ИНХ СО РАН, с ноября 2022 г. по настоящее время работает младшим научным сотрудником в Лаборатории химии редких платиновых металлов ИНХ СО РАН. В 2022 г. окончил ФГАОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет» по специальности 04.04.01 «Химия».

Справка о сданных кандидатских экзаменах выдана ФГБУН Институт неорганической химии им. А.В. Николаева СО РАН 9 февраля 2026 года.

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

На семинаре отдела присутствовали: 56 сотрудников отдела и приглашенные, в том числе 8 докторов наук членов диссертационного совета 24.1.086.01 (д.х.н. Конченко С. Н., д.х.н., профессор Игуменов И. К., д.х.н., профессор Коренев С. В., д.х.н., доцент Потапов А. С., д.х.н., профессор РАН Соколов М. Н., д.х.н., доцент Костин Г. А., д.х.н. Гушин А. Л., д.х.н., академик РАН Федин В. П.), 3 доктора наук (д.х.н., профессор РАН Шестопапов М. А., д.х.н., профессор Лавренова Л. Г., д.ф.-м.н. Старинский С. В.) и 33 кандидата наук (к.х.н. Артемкина С. Б., к.х.н. Афонин М. Ю., к.х.н. Бардин В. А., к.х.н. Баранов А. Ю., к.х.н. Баширов Д. А., к.х.н. Бородин А. О., к.х.н. Виноградова К. А., к.х.н. Вегнер М. В., к.х.н. Васильченко Д. Б., к.х.н. Воротникова Н. А., к.х.н. Вершинин М. А., к.х.н. Воробьева С. Н., к.х.н. Гайфулин Я. М., к.х.н. Давыдова М. П., к.х.н. Демаков П. А., к.х.н. Коренев В. С., к.х.н. Ермолаев А. В., к.х.н. Кокина Т. Е., к.х.н. Литвинова Ю. М., к.х.н. Лысова А. А., к.х.н. Михайлов М. А., к.х.н. Макотченко Е. В., к.х.н. Попов А. А., к.х.н. Петров П. А., к.х.н. Пылова Е. К., к.х.н. Поповецкий П. С., к.х.н. Подлипская Т. Ю., к.х.н. Сеница Д. К., к.х.н. Самсоненко Д. Г., к.х.н. Уланчиков А. А., к.х.н. Филатов Е. Ю., к.х.н. Харламова В. Ю., к.х.н. Столярова Е. Д.).

Слушали: доклад соискателя Яковлева Ивана Алексеевича по диссертационной работе «Синтез новых нитро-нитрозокомплексов Ru с N-донорными гетероциклами и исследование их фотохимических свойств и биологической активности».

Рецензент – доктор химических наук, главный научный сотрудник Лаборатории синтеза комплексных соединений ИНХ СО РАН Соколов Максим Наильевич.

Вопросы задавали: д.х.н. **Федин В.П.** (Какую информацию можно получить из данных об облучении комплексов в твёрдом теле или матрицах при пониженных температурах? Как выбирались нужные данные в масс-спектрах?); д.х.н. **Гущин А.Л.** (Известно ли из данных литературы о получении нитрозокомплексов с имидазолом? Какой потенциал перехода между формами Ru^{2+} и Ru^{3+} в растворах? Диамагнитен ли комплекс железа с диэтилдитиокарбаматом? Почему комплекс железа с диэтилдитиокарбаматом становится парамагнитным при реакции с NO?); д.х.н., доцент **Потапов А.С.** (Как снимались и нормировались ИК спектры при твёрдотельном фотолизе?); к.х.н. **Пушкаревский Н.А.** (Как было определено абсолютное число фотонов при исследованиях квантового выхода?).

По результатам рассмотрения диссертационной работы «Синтез новых нитро-нитрозокомплексов Ru с N-донорными гетероциклами и исследование их фотохимических свойств и биологической активности» принято следующее заключение:

Диссертационная работа Яковлева Ивана Алексеевича выполнена в соответствии с программой фундаментальных научных исследований ИНХ СО РАН в период с 2022 по 2026 гг. по приоритетному направлению V.44. «Фундаментальные основы химии», программа ФНИ СО РАН V.44.4. «Развитие научных основ направленного синтеза новых неорганических и координационных соединений и функциональных материалов на их основе», базовый проект лаборатории V.44.4.1. Синтез, строение и функциональные свойства новых супрамолекулярных и комплексных соединений, в том числе координационных полимеров. Работа была поддержана грантом РФФ № 22-43-09001 и РФФИ № 20-43-543002.

Личный вклад автора. Весь объём исследований по разработке методик синтеза получения новых нитрозокомплексов рутения с N-донорными гетероциклическими лигандами, выращиванию пригодных для рентгеноструктурного анализа (РСА) монокристаллов полученных соединений и расшифровка их структуры, расшифровка данных порошковой дифракции, получение и расшифровка данных инфракрасной (ИК)-, ультрафиолетовой-видимой (УФ-вид) спектроскопии, расшифровка данных ESI-MS спектроскопии и элементного анализа, создание установки проточного изучения реакции фотолиза, расчёт квантовых выходов, определение коэффициента распределения вода-октанол и проведение квантово-химических расчётов выполнены диссертантом. Диссертант участвовал в разработке плана исследований, обсуждении результатов и подготовке публикаций по теме диссертации с соавторами и научным руководителем.

Актуальность темы исследования. Естественным направлением развития противораковой терапии является улучшение избирательности воздействия используемых препаратов, улучшение эффективности их воздействия на раковые клетки, уменьшения количества побочных эффектов, эффективности проникновения в живые клетки. Одним из способов развития данного направления является разработка новых методов доставки препаратов, включающих в себя инкапсулирование действующего вещества и модификацию различных носителей. Возможность точечной активации препарата может быть достигнута с помощью фотодинамической (продуцирование активных форм кислорода или термическое воздействие) или фотохимической (продуцирование активных химических соединений) химиотерапии, суть которой заключается в направленном облучении тканей и взаимодействии излучения с используемым препаратом. Комбинация новых способов доставки препаратов и фоточувствительного воздействия может позволить вывести терапию на более высокий технологический уровень.

Одними из перспективных агентов, которые могут быть использованы в данном подходе, являются нитрозокомплексы рутения, способные высвободить оксид азота(II) под воздействием облучения с образованием новых комплексных форм рутения. Оксид азота(II) представляет собой радикал, играющий ключевую роль в биологических системах, что было показано лауреатами Нобелевской премии по медицине и физиологии в 1998 году. Благодаря малым размерам, нейтральному заряду и липофильным свойствам, монооксид азота относительно легко проникает через клеточные мембраны. NO участвует во множестве биологических процессов, таких как контроль кровяного давления, нейротрансмиссия, заживление ран и борьба с инфекциями, проявляет противомикробные и противораковые свойства, зависящие от концентрации NO.

С другой стороны, успешное начало клинических испытаний комплексных соединений рутения NAMI-A, KP1019, NKP1339 и TLD1443 вместе с многочисленными сообщениями о многообещающей *in vitro* и *in vivo* активности других комплексов Ru привели к тому, что химиотерапевтические препараты на его основе стали рассматриваться для исследования противораковой активности и замены препаратов на основе платины. Основой лигандного окружения в большинстве случаев служат различные N-донорные гетероциклические соединения.

Комбинация двух биологически активных агентов в одном соединении позволяет предположить, что при тонкой настройке фотохимических и цитотоксических свойств необлученной формы и форм комплексных соединений после облучения вместе с контролем количества выделяемого оксида азота (II) будут получены новые эффективные противораковые препараты.

Научная новизна. Были разработаны или адаптированы методики синтеза. Выделены и описаны набором физико-химических методов новые нитрозокомплексы рутения с N-донорными гетероциклическими лигандами и показана возможность получения их ацетатных солей. Разработана методика изучения процессов фотолиза нитрозокомплексов рутения с помощью одновременной записи ИК и оптических спектральных данных и предложен математический аппарат расчёта квантового выхода на её основе. Получены значения квантовых выходов при облучении светом с различной длиной волны: 450 нм для 6 соединений и 532 нм для двух. Методом ESI-MS исследованы комплексные формы в растворах до облучения и после для 6 соединений. Исследования липофильности для ряда комплексов $[RuNO(L)_2(NO_2)_2OH]$, где L = этиловые и метиловые эфиры никотиновой и изоникотиновых кислот, показало, что изменение структуры комплексного соединения путём увеличения длины алкильного заместителя в сложноэфирной группе способно кардинально повысить значения цитотоксичности по отношению к раковой линии MCF-7.

Теоретическая и практическая значимость работы. Результаты работы значительно расширяют класс октаэдрических нитро-нитрозокомплексов рутения, содержат фундаментальные знания о их строении, устойчивости в растворах с различными растворителями, фотохимические свойства соединений, а также данные об их цитотоксичности и липофильности. Показано значительное влияние строения лигандов для данного класса комплексов на липофильность и цитотоксическую активность

Разработанная проточная система записи ИК/ЭСП данных может быть использована для изучения фотоактивируемых процессов различного характера. Было показано, что расчёт квантовых выходов с использованием только данных ЭСП для нитро-нитрозокомплексов рутения с объёмными органическими лигандами приводит к занижению значений. Изучение биологической активности комплексных соединений рутения расширяет круг возможных агентов для фотоактивируемой противораковой терапии, так как несколько полученных комплексных соединений обладают как фотоактивируемой цитотоксичностью, так и высоким индексом селективности по отношению к раковым клеткам.

Данные по кристаллическим структурам полученных соединений были размещены в банке структурных данных CCDC и являются общедоступными.

Методология и методы диссертационного исследования.

Методология и методы диссертационного исследования включают в себя: синтез и характеризацию нитрозокомплексов рутения набором физико-химических методов; исследование процесса фотолиза методами ИК, оптической и ЭПР спектроскопии, и определение с их помощью значений квантового выхода реакции фотолиза; изучение продуктов фотолиза с помощью ESI-MS (электроспрей-масс) спектроскопии; определение значений IC₅₀ по отношению к раковым линиям; установление значения коэффициента распределения комплексных форм между водой и н-октанолом до и после облучения для определения липофильности полученных соединений.

Положения, выносимые на защиту:

- методики синтеза нитронитрозокомплексов рутения с N-донорными гетероциклическими лигандами и их физико-химические свойства;
- данные об изменениях оптических и ИК-спектров, происходящих при процессе фотолиза, и квантовые выходы, определённые при облучении светом с длиной волны 450 нм;
- значение коэффициентов распределение вода-октанол для комплексов с эфирами никотиновых и изоникотиновых кислот, индазолом и бензимидазолом;
- данные о продуктах фотолиза, определенных методом ESI-MS спектроскопии.
- результаты изучения цитотоксичности на раковых клетках A549 (карцинома легких), MCF-7 (аденокарцинома молочной железы) и нераковых клетках MRC5 (неопухолевые фибробласты легких).

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. (Яковлев И.А. Синтез новых нитро-нитрозокомплексов Ru с N-донорными гетероциклами и исследование их фотохимических и биологических свойств. На конференции XXXX Международная конференция студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов-2023», 10-21 апр. 2023, Москва; Яковлев И.А., Голубева Ю.А., Костин Г.А. Новые методики исследования фотохимических и биологических свойств нитро-нитрозокомплексов рутения. На конференции XXII Менделеевский съезд по общей и прикладной химии, 07-12 окт. 2024, Федеральная территория «Сириус»; И. Яковлев, А. Михайлов, Г. Костин, Синтез и исследование свойств новых нитрозокомплексов рутения с лигандами биомиметиками пиридинового ряда. XXVIII Международная Чугаевская конференция по координационной химии. Туапсе, 3-8 октября, 2021.; Международная научная студенческая конференция 2022. Новосибирск – 2022. 10 – 20 апреля, 2022. И. Яковлев Синтез и фотоиндуцированные превращения нитро-нитрозокомплексов рутения с N-донорными гетероциклами.) Результаты исследования были отмечены стипендией им. А.В. Николаева за успехи в научной работе (2023-2024).

Соответствие специальности 1.4.1. Неорганическая химия.

Диссертационная работа соответствует п. 7. «Процессы комплексообразования и реакционная способность координационных соединений, реакции координированных лигандов» паспорта специальности 1.4.1. Неорганическая химия.

Полнота опубликования результатов

По теме работы опубликовано 4 статьи в рецензируемых журналах, индексируемых в информационно-библиографических системах Web of Science и Scopus, а также рекомендованных ВАК РФ для публикации результатов диссертационных исследований. В материалах международных и российских конференций опубликованы тезисы четырёх докладов.

Основные результаты работы изложены в следующих публикациях в рецензируемых изданиях:

1. **Yakovlev I.A.**, Golubeva J.A., Klyushova L.S., Nadolinny V.A., Kostin G.A., Mikhailov A.A. Ligand environment and light: two triggers for controlling cytotoxicity of ruthenium nitrosyl complexes // ChemPhotoChem. 2024. V.8. N7. e202300292:1-13. DOI: 10.1002/cptc.202300292

2. **Yakovlev I.A.**, Golubeva J.A. , Klyushova L.S., Kostin G.A. , Mikhailov A.A. Photoinduced cytotoxic activity of a rare ruthenium nitrosyl phenanthroline complex showing NO generation in human cells // Dalton Transactions. 2024. V.53. N43. P.17642-17653. DOI: 10.1039/d4dt02653e

3. **Yakovlev I.A.**, Mikhailov A.A., Eremina J.A., Klyushova L.S., Nadolinny V.A., Kostin G.A. Nitric oxide release and related light-induced cytotoxicity of ruthenium nitrosyls with coordinated nicotinate derivatives // Dalton Transactions. 2021. V.50. N38. P.13516-13527. DOI: 10.1039/d1dt02190g

4. **Yakovlev I.A.**, Golubeva J.A., Klyushova L.S., Sheven D.G., Kostin G.A., Mikhailov A.A. Tuning photochemical and biological properties of nitro-nitrosyl ruthenium complexes via nitrogen heterocycle geometry: Benzimidazole vs. Indazole // Journal of Photochemistry and Photobiology A-chemistry. 2026. V.473. 116897:1-13. DOI: 10.1016/j.jphotochem.2025.116897

Материалы диссертационной работы представлены на конференциях:

1. **Яковлев И.А.**, Михайлов А.А., Костин Г.А., Синтез и исследование свойств новых нитрокомплексов рутения с лигандами биомиметиками пиридинового ряда. // XXVIII Международная Чугаевская конференция по координационной химии. Туапсе, 3-8 октября, 2021.

2. **Яковлев И.А.** Синтез и фотоиндуцированные превращения нитро-нитрокомплексов рутения с N-донорными гетероциклами. // Международная научная студенческая конференция 2022. Новосибирск – 2022. 10 – 20 апреля, 2022.

3. **Яковлев И.А.** Синтез новых нитро-нитрокомплексов рутения с N-донорными гетероциклами и исследование их фотохимических и биологических свойств. // Международная научная конференция студентов, аспирантов и молодых учёных Ломоносов 2023. Москва, 10-21 апреля 2023 года.

4. **Яковлев И.А.**, Голубева Ю.А., Костин Г.А. Новые методики исследования фотохимических и биологических свойств нитро-нитрокомплексов рутения. // XXII Менделеевский съезд по общей и прикладной химии, федеральная территория «Сириус», 07-12 окт. 2024.

Ценность научных работ соискателя ученой степени заключается в том, что в них представлены результаты комплексного исследования, посвящённого синтезу, характеристике и изучению фотохимических и биологических свойств нитро-нитрокомплексов рутения с N-донорными гетероциклическими лигандами, разработана новая методика определения квантового выхода реакции фотолиза нитрокомплексов рутения.

Соавторы публикаций не возражают против использования материалов перечисленных работ в диссертации Яковлева И. А. Опубликованные работы полно отражают содержание диссертационной работы.

Решение о рекомендации работы к защите

Автор диссертации Яковлев Иван Алексеевич является сложившимся исследователем, владеет навыками экспериментальной работы и хорошо ориентируется в научной литературе в области диссертационной работы. Яковлев Иван Алексеевич способен к критическому анализу, самостоятельному формулированию задач исследования и нахождению путей их решения. Яковлева И.А. характеризует высокая работоспособность, ответственность и дисциплинированность. Научные положения и выводы диссертационной работы, выполненной Яковлевым И.А., 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., доцент Костин Г. А., рецензент д.х.н., профессор РАН Соколов М. Н., д.х.н., профессор Коренев С. В., д.х.н. Гушин А. Л., д.х.н., академик РАН Федин В. П.

В ходе обсуждения было отмечено, что диссертационная работа Яковлева Ивана Алексеевича является важным исследованием, выполненным на высоком современном экспериментальном и теоретическом уровне. Работа является полноценным научным исследованием и удовлетворяет требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям. В ходе работы систематически изучены процессы синтеза нитро-нитрозокомплексов рутения, их фотохимические и биологические свойства, возможные причины разной биологической активности полученных соединений.

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

ПОСТАНОВИЛИ: диссертация «Синтез новых нитро-нитрозокомплексов Ru с N-донорными гетероциклами и исследование их фотохимических свойств и биологической активности» ЯКОВЛЕВА ИВАНА АЛЕКСЕЕВИЧА 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 56 человек. Результаты голосования «за» – 56 чел., «против» – нет, «воздержавшиеся» – нет, протокол № 337 от 20 февраля 2026 г.

Председатель семинара
зав. отделом химии координационных, кластерных
и супрамолекулярных соединений
Академик РАН, д.х.н.

Владимир Петрович Федин

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

Эвгения Васильевна Макотченко