ОТЗЫВ

на автореферат диссертации **Яковлева Ивана Алексеевича**

«Синтез новых нитро-нитрозокомплексов Ru с N-донорными гетероциклами и исследование их фотохимических свойств и биологической активности»,

представленной на соискание ученой степени

кандидата химических наук по специальности

1.4.1. – Неорганическая химия

Диссертационная работа Яковлева И.А. выполнена в актуальной и бурно развивающейся области современной координационной химии и медицинской неорганической химии, а именно в области дизайна фотоактивируемых доноров оксида азота(II) на основе платиновых металлов. Ввиду известной множественной роли NO в биологических процессах, включая апоптоз и вазодилатацию, поиск стабильных в темноте, но лабильных при облучении комплексов рутения является важной фундаментальной и прикладной задачей.

Актуальность темы не вызывает сомнений. Автором сделан акцент на комбинации двух биоактивных центров в одной молекуле — цитотоксического фрагмента рутения и радикала NO, что является современным трендом в создании противораковых агентов двойного действия. Особую ценность работе придает направленность на преодоление химиорезистентности (клеточная линия MCF-7) и установление корреляций «структура – фотохимическая активность – биологический отклик».

Научная новизна и практическая значимость работы, судя по автореферату, заключаются в следующем:

1. Синтез и структурная характеризация 6 новых нитро-нитрозокомплексов рутения. Убедительно показано влияние природы гетероциклического лиганда (производные пиридина, бензимидазола, индазола, фенантролина) на геометрию координационного узла и физико-химические свойства.
2. Наиболее сильной частью работы считаю разработку проточной системы для одновременной регистрации ИК- и электронных спектров в режиме реального времени. Предложенный автором математический аппарат для расчета квантового выхода фотолиза на основе деградации полосы ν(NO) позволяет избежать систематических ошибок,

связанных с перекрыванием полос поглощения продуктов в УФ-видимой области. Это важное методическое достижение, которое может быть рекомендовано для исследования широкого круга фотоактивных координационных соединений.

3. Продемонстрирована корреляция между липофильностью (logP) и цитотоксичностью, что подтверждает определяющую роль пассивного мембранного транспорта. Выделены соединения-лидеры с высоким индексом селективности (до 2.2) в отношении клеток аденокарциномы легкого A549.

Достоверность результатов не вызывает сомнений и обеспечена использованием комплекса взаимодополняющих современных физико-химических методов (РСА, ЭПР со спиновыми ловушками, ESI-MS, DFT-расчеты электронных переходов). Результаты работы прошли апробацию в высокорейтинговых международных журналах (*Dalton Transactions*, *ChemPhotoChem*, *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*), что подтверждает высокий уровень проведенных исследований.

Тем не менее, при ознакомлении с текстом автореферата возник ряд **вопросов и замечаний**, требующих пояснения:

1. В автореферате упоминаются DFT-расчеты для интерпретации электронных спектров (Рис. 3). Однако не указан использованный функционал и базисный набор. В контексте систем с тяжелым атомом Ru и возбужденными состояниями с переносом заряда это критически важно для оценки надежности отнесения полос. Учитывались ли в расчетах релятивистские эффекты (ECP) и проводилась ли проверка зависимости результатов от выбранного функционала?
2. На стр. 12 автореферата указана реакция: $\{Ru^{2+}\text{-}NO^{+}\}$ + растворитель + hν → $\{Ru^{3+}\text{-}(\text{растворитель})\}$ + NO^{0}. На основании каких экспериментальных данных (помимо ЭПР и DFT) сделан вывод об изменении степени окисления рутения с +2 на +3 именно в момент фотолиза? Наблюдались ли характерные для Ru(III) сигналы в ЭПР в замороженных матрицах или изменения магнитной восприимчивости раствора? Не является ли конечный продукт восстановленным Ru(II) с координированным нитритом, особенно в присутствии следов воды и кислорода?
3. Автор справедливо отмечает, что излучение 450 нм не является оптимальным для глубокого проникновения в ткани (терапевтическое окно 600-1300 нм). В работе приведен квантовый выход для 532 нм (Табл. 1). Проводились ли попытки изучения свойств полученных комплексов в области спектра «терапевтического окна» (λ = 600 - 1300 нм)?

4. В таблице 3 значения IC50 до и после облучения для комплексов (1) (Et-nic) и (8) (Et-inic) различаются статистически незначимо (в пределах погрешности). Однако в выводах работы говорится о фотоактивируемой цитотоксичности этих соединений. Формулировка выглядит несколько противоречивой. Если разница между темновой и световой токсичностью для соединений (1) и (8) меньше ошибки измерения (например, 5.1±0.2 против 4.8±0.7), то корректнее говорить о высокой «темновой» цитотоксичности, а не о выраженном фотоиндуцированном эффекте. Прошу соискателя уточнить этот момент.
5. Чем вызван выбор соискателем в работе клеточных линий A549, MCF-7 и MRC-5? В целом, была бы ясна логика выбора двух клеточных линий A549 и MRC-5, как модели изучения влияния соединений на здоровые и раковые клетки лёгкого. Но абсолютно не ясно, для чего в работе выбраны клетки MCF-7 (аденокарцинома молочной железы) – гормонозависимая линия, часто используемая для изучения эстрогеновых рецепторов.
6. Из текста автореферата не совсем понятно, что автор вкладывает в определение термина «Индекс селективности».
7. В тексте автореферата встречаются опечатки, в частности, на стр. 20 Таблица 6 «IC50 и (SI) комплексов с Benz-im (4), Hind (6) и Et-inic (8) по отношению к A549 и MRC5» отсутствуют данные для соединения (8). Или ошибка допущена в названии таблицы. Это мелкий недочет, не влияющий на научную суть.

Сделанные замечания носят дискуссионный или уточняющий характер и не снижают общей высокой оценки работы. Диссертационная работа Яковлева И.А. является завершенным научно-квалификационным трудом, в котором решена важная задача синтеза и установления закономерностей фотохимического поведения нового класса биологически активных нитрозокомплексов рутения.

Судя по автореферату, диссертация **«Синтез новых нитро-нитрозокомплексов Ru с N-донорными гетероциклами и исследование их фотохимических свойств и биологической активности»** полностью соответствует требованиям п. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842 (в действующей редакции), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата химических наук, а ее автор, **Яковлев Иван Алексеевич**, заслуживает присуждения степени кандидата химических наук по специальности 1.4.1. Неорганическая химия.

Я, Украинцев Александр Андреевич, даю согласие на включение и дальнейшую обработку своих персональных данных при подготовке документов аттестационного дела соискателя учёной степени.

Украинцев Александр Андреевич 21.04.2026
Кандидат химических наук
Специальность 1.4.9. – Биоорганическая химия
Научный сотрудник лаборатории биоорганической химии ферментов
Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук (ИХБФМ СО РАН)
630090, г. Новосибирск, пр. Академика Лаврентьева, 8.
Тел.: +7 (383) 363-51-96
Электронная почта ukraintsev_aa@1bio.ru

Подпись Украинцева А.А. заверяю
Учёный секретарь ИХБФМ СО РАН Логашенко Евгения Борисовна