

«Утверждаю»

И.о. директора Федерального государственного
бюджетного учреждения науки
«Институт химической кинетики и горения
им. В.В. Воеводского СО РАН»

д. С.В. Валиулин



18 апреля 2026 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации ФГБУН «Институт химической кинетики и горения им. В.В. Воеводского СО РАН» 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» (химические науки).

Диссертационная работа Ивана Алексеевича Яковлева направлена на создание новых препаратов для фотоактивируемой терапии злокачественных опухолей. Рутений в настоящее время является лидером в этом направлении среди платиновых металлов. Активируемый светом комплекс рутения, известный под коммерческим наименованием Ruvidar, находится на стадии клинических испытаний для лечения рака мочевого пузыря и герпеса. Создание новых препаратов на основе рутения несомненно является одним из наиболее перспективных направлений в развитии двух стратегий фототерапии: фотодинамической терапии (ФДТ) и фотохимиотерапии (ФХТ).

Направление ФХТ, развиваемое в диссертационной работе, основано на фотолитическом высвобождении оксида азота(II). NO представляет собой радикал, играющий особую роль в биологических системах. NO участвует во множестве биологических процессов: контроль кровяного давления, нейротрансмиссия, заживление ран, борьба с и онкологическим заболеваниями. В качестве фотоактивируемых агентов для высвобождения NO очень привлекательными являются нитрозокомплексы рутения, поскольку новые (образовавшиеся под действием света) комплексные формы рутения также могут проявлять биологическую активность.

Автору диссертационной работы была поставлена задача по получению новых комплексов нитрозорутения с N-донорными гетероциклическими лигандами и исследованию их фотохимических и биологических свойств. Тематически работа представляет собой комбинацию трех направлений: неорганического синтеза, фотохимии и исследования биологической активности.

По всем направлениям в диссертационной работе получены существенные результаты. Синтезированы и охарактеризованы 6 новых нитрозокомплексов рутения с N-донорными гетероциклическими лигандами. Исследован механизм их фотолиза. Ввиду сложности исследуемых систем автору потребовалась провести методическую работу по правильному измерению квантовых выходов фотохимических реакций. Исследованы цитостатические и фотоиндуцированные цитотоксические свойства полученных соединений. Установлена связь между липофильностью и цитотоксичностью комплексов. Три из шести новых комплексов обладают достаточно высоким (около 2) индексом селективности (отношение концентраций полумаксимального ингибирования IC_{50} для здоровых и раковых клеток), что позволяет говорить о перспективности дальнейших медико-биологических исследований.

Структурно диссертация состоит из введения, обзора литературы, экспериментальной части, главы, посвященной описанию результатов исследований, заключения, выводов и приложения.

Во **введении** охарактеризовано место диссертационного исследования в научном потоке, обоснована его актуальность, сформулирована цель исследования и раскрывающие эту цель задачи. Подробно расписан личный вклад автора.

Глава 1 (обзор литературы) содержит информацию о способах синтеза нитрозокомплексов рутения, их фотохимии и биологической активности. Обзор весьма обстоятелен; все основные публикации в области процитированы.

Глава 2 посвящена **методическим вопросам**. Описан синтез соединений, охарактеризованы все использованные физико-химические методы.

Глава 3 – основная - состоит из трех частей. Первая часть, посвящена синтезу и характеристике целевых соединений. Вторая часть описывает их фотохимию. В третьей части описаны исследования темновой и светоиндуцированной цитотоксичности комплексов.

Заключение по сути дела представляет собой краткий реферат диссертации и изложение ближайших планов автора.

Выводы из диссертационной работы сформулированы ясно и достаточно компактно.

Список литературы содержит 168 наименований.

Приложение содержит кристаллографические данные полученных соединений.

Рассматривая работу как квалификационную, необходимо отметить, что, помимо базового навыка, - искусства синтеза - автор использовал (лично или в составе команды) широкий набор физико-химических методов исследования: ИК, оптическую и ЭПР спектроскопию, элементный анализ, рентгеноструктурный анализ, порошковую дифракцию, электроспрей-масс-спектрометрию (ESI-MS), биологические исследования цитотоксичности. В двух случаях методическая работа автора имеет самостоятельное значение. Это (1) создание проточного фотореактора для измерения квантовых выходов фотохимических реакций с помощью комбинации УФ и ИК-спектроскопии и (2) методика количественной оценки липофильности с использованием водно-октанольного теста. Разнообразие примененных методов, с одной стороны, обеспечивает достоверность и фундаментальность полученных результатов, с другой стороны, – демонстрирует высокую квалификацию автора и его способность к работе в команде. Автор владеет квантовой химией, что является уже типичным для новой генерации исследователей. Таким образом, соискатель является сложившимся химиком-неоргаником, владеющим широким набором современных физико-химических методов.

Работа написана ясно и грамотно, количество ошибок и опечаток близко к нулю.

Было бы странно, если бы при чтении столь внушительной работы не возникли вопросы, замечания и комментарии. Все они делятся на четыре типа: (I) комментарий терминологического характера; (II) комментарий методического плана; (III) небольшое количество неточностей в изложении и (IV) вопросы общего плана, которые, возможно, было бы целесообразно обсудить на защите.

I. Комментарий терминологического характера

Автор пишет на стр. 5: “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 [2]”. Такое разделение автором светоиндуцированной терапии на фотодинамическую и фотохимическую не является общепринятым и не выглядит удачным. Активные формы кислорода, разумеется, сами являются активными химическими соединениями.

По нашему мнению, имело смысл использовать классификацию, которая более-менее устоялась в этой области.

Фотодинамическая терапия, ФДТ (PhotoDynamic Therapy, PDT) делится на три типа:

ФДТ типа I(i) – перенос электрона от триплета фотосенсибилизатора на молекулу субстрата. Этот процесс может быть как кислороднезависимым, так и кислородзависимым; в последнем случае образуется супероксид ($O_2^{\cdot-}$).

ФДТ типа I(ii) – перенос атома водорода от триплета фотосенсибилизатора на молекулу субстрата.

ФДТ типа II – перенос энергии от триплета сенсбилизатора на молекулярный кислород с образованием синглетного кислорода (1O_2) – основной процесс, который используется в клинической практике.

ФДТ типа III - прямой перенос электрона от возбужденного фотосенсибилизатора к клеточным мишеням.

Фотохимиотерапия, ФХТ (Photo-Activated ChemoTherapy, ПАСТ; реже ее называют ФДТ типа IV) – генерация из пролекарств с помощью света целевых соединений, действующих по типу цисплатина (связывание с ДНК, приводящее к ингибированию транскрипции и репликации). В дополнение к этому в ФХТ могут возникать активные свободные радикалы. Механизм для исследуемых автором систем следует относить к ФХТ.

II. Комментарий методического плана

Автор использует два подхода для измерения квантового выхода фотохимической реакции: метод А, основанный исключительно на данных УФ-спектроскопии, и разработанный автором метод Б, представляющий собой комбинацию УФ- и ИК-спектроскопии. Как и большинство методов измерения квантового выхода с использованием двух дополнительных методик (например, УФ + хроматография, УФ + ЯМР), метод Б заведомо верен. Что же касается метода А, то формулы, приведенные на стр. 378, конечно, верны. Однако для измерения концентрации исходного соединения ΔC даже на начальном участке фотокинетической кривой следует использовать формулу

$$\Delta C = \Delta D / \Delta \epsilon l$$

где ΔD – изменение поглощения образца на длине волны регистрации, $\Delta \epsilon$ – разность коэффициентов молярного поглощения исходного комплекса и продукта, l – длина оптического пути. Поскольку УФ-спектр продукта автору неизвестен, он использовал для вычислений формулу

$$\Delta C = \Delta D / \epsilon_0 l$$

где ϵ_0 – молярный коэффициент поглощения исходного комплекса на длине волны регистрации. В результате все цифры, полученные методом А, являются оценками квантового выхода *снизу*. Автору следовало это ясно указать.

III. Неточности в изложении

III-1. (стр. 23) «Тем не менее, время освобождения NO было чрезвычайно коротким – оценено $> 10^{-5}$ с (то есть NO покидает комплекс за микросекунды) [59].» Для фотохимического процесса 10 микросекунд – это очень **длинное** время!

III-2. (стр. 27) «Одним из параметров, влияющим на квантовый выход выделения NO в комплексе, является величина коэффициента поглощения при длине волны облучения» – здесь речь должна идти не о квантовом выходе как о физической величине, а о возможности правильного измерения этой величины.

IV. Вопросы постановочного характера (не являются замечаниями!)

IV-1. Чем, по мнению автора, обусловлена значительная темновая цитотоксичность синтезированных соединений?

IV-2. Что именно, по мнению автора, является главной причиной изменения цитотоксичности при фотооблучении: образование NO или образование комплексов Ru(II)?

IV-3. Можно ли говорить о возможности выключения репарации ДНК под действием NO (аналогично цитируемой работе [110])? Если да, то имело бы смысл думать о комбинированном медицинском применении: комплекс обладает цитотоксическим действием сам по себе, а облучение светом подавляет репарацию опухолевой ДНК за счет NO?

Указанные замечания не снижают ценности основных результатов диссертации и не влияют на общее качество выполненного исследования и достоверности сделанных выводов. Достоверность изложенных результатов не вызывает сомнений. В работе приведено большое количество экспериментальных данных и проведен тщательный анализ, приведенные данные выглядят убедительно, а представленные выводы полностью соответствуют результатам проведенных исследований. По результатам диссертационной работы опубликовано 4 статьи в авторитетных международных журналах, во всех статьях соискатель является первым автором.

Диссертационная работа Яковлева Ивана Алексеевича соответствует п. 7 («Процессы комплексообразования и реакционная способность координационных соединений, реакции координированных лигандов») паспорта специальности 1.4.1. «Неорганическая химия». Диссертационная работа представляет собой завершённое научное исследование, выполненное на высоком профессиональном уровне, и соответствует требованиям пунктов 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г. (в действующей редакции), а Яковлев Иван Алексеевич безусловно заслуживает

присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.1.
Неорганическая химия.

Отзыв подготовил:

Доктор физико-математических наук (1.3.17 - физико-математические науки) Глебов
Евгений Михайлович,

Заведующий лабораторией фотохимии

ФГУБН Института химической кинетики и горения им. В.В. Воеводского Сибирского
отделения РАН

Глебов Евгений Михайлович

28 апреля 2026 г.

630090, ул. Институтская, 3,

Новосибирск, Российская Федерация

Тел.: +7(383)333-2385

Адрес электронной почты: glebov@kinetics.nsc.ru

Отзыв обсужден и утвержден на заседании физико-химического семинара ИХКГ СО РАН,
протокол заседания № 2073 от 26 марта 2026 г.

Председатель заседания, доктор химических наук

/Н.Э. Поляков/

Согласен на обработку персональных данных.

/Е.М. Глебов/

Подписи Е.М. Глебова и Н.Э. Полякова заверяю.

Ученый секретарь ИХКГ СО РАН

к.ф.-м.н.



/А. П. Пыряева/