

## ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу Голіченка Олександра Анатолійовича «Синтез, будова та властивості кластерних сполук ренію(III) з біологічною активністю», поданої до захисту на здобуття наукового ступеня доктора хімічних наук за спеціальністю 02.00.01 – неорганічна хімія

**Актуальність теми дисертаційної роботи та її зв'язок із державними і галузевими програмами, пріоритетними напрямками розвитку науки та техніки.** Як відомо, до числа пріоритетних завдань сучасної неорганічної хімії відноситься створення нових матеріалів з корисним комплексом властивостей, а також пошук можливих «інструментів» для спрямованої і оптимальної зміни цих властивостей. Тематика досліджень, яка розвивається школою професора А.В. Штеменка на кафедрі неорганічної хімії Українського державного хіміко-технологічного університету, орієнтована на пошук нових біологічно-активних матеріалів на основі комплексів диренію(III) як потенційних лікарських засобів з широким спектром біологічної дії і низькою токсичністю. У числі відомих похідних  $Re_2^{6+}$  важлива роль належить галогенокарбоксилатам диренію(III) – численному класу комплексів різних структурних типів, які представляють інтерес як зручні моделі для виявлення впливу лігандного оточення кластеру диренію(III) на фізико-хімічні і біологічні властивості відповідних комплексів. Слід зазначити, що на момент планування дисертаційної роботи Голіченка О.А. інформація, що відноситься до так званих безавтоклавних методів синтезу вихідних речовин, які містять фрагмент  $Re_2^{6+}$ , та галогенокарбоксилатів диренію(III) усіх структурних типів, взаємоперетворень цих комплексів, ймовірних механізмів їх взаємодії з біологічними макромолекулами (білки, ДНК) і структурно близькими протеїногенними амінокислотами практично була відсутня. Тому тема дисертації Голіченка О.А., яка присвячена вирішенню зазначених проблем, включаючи експериментальну оцінку антиоксидантної і протипухлинної активності комплексів диренію(III), є, безумовно, актуальною.

Дисертаційна робота Голіченка О.А. є фрагментом наукових досліджень кафедри неорганічної хімії Українського державного хіміко-технологічного університету у рамках держбюджетних НДР «Кластерні та супрамолекулярні сполуки перехідних елементів як біологічно активні речовини та матеріали для нової техніки» (№ ДР 0108U001161, 2008-2010 рр.), «Кластерні сполуки та наноструктурні системи на основі перехідних елементів IV-VII груп для нових біоактивних та функціональних матеріалів» (№ ДР 0111U000111, 2011-2013 рр.), «Координаційні сполуки Re(I, III) та Zr(IV) як основа для синтезу нових біологічно активних речовин та функціональних матеріалів» (№ ДР 0114U002488, 2014-2016 рр.), «Цілеспрямований синтез сполук ренію в низьких

ступенях окиснення та їх наночасток з біологічною активністю» (№ ДР 0117U001159, 2017-2019 рр.). Дисертант був співвиконавцем вказаних НДР.

**Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.** Наведені в дисертаційній роботі основні наукові положення ґрунтуються на літературних даних і на власних експериментальних та теоретичних дослідженнях автора. Достовірність і обґрунтованість наукових положень і висновків дисертації були забезпечені сукупністю результатів ряду незалежних фізико-хімічних методів дослідження (елементний аналіз, ІЧ-, ЯМР  $^1\text{H}$ -, електронна спектроскопія (ЕСП), ЕПР, мас-спектрометрія, кондуктометрія, термогравіметричний аналіз, ТШХ, метод «зупиненого» струменя) та несуперечливою інтерпретацією отриманих результатів в рамках відомих концепцій, широкою попередньою апробацією результатів досліджень на конференціях різного рівня.

Таким чином, достовірність представлених результатів не викликає сумнівів.

**Наукова новизна дисертаційних досліджень.** Наукова новизна результатів роботи не викликає сумнівів. Серед оригінальних і принципово важливих результатів досліджень Голіченка О.А. відзначимо наступні:

- розробка безавтоклавного методу синтезу комплексів диренію(III), якій призводить до отримання цільових продуктів в м'яких умовах з високим виходом;
- розробка методів синтезу комплексів диренію(III) з протеїногенними амінокислотами і деякими іншими біологічно активними лігандами «природного» походження;
- встановлення можливості взаємоперетворень комплексів диренію(III) всіх можливих структурних типів;
- теоретична оцінка відносної стійкості *цис*-, *транс*-ізомерів комплексу  $[\text{Re}_2(\text{HCOO})_2\text{Cl}_4]$ , результати якої узгоджуються з даними мас-спектральних експериментів;
- експериментальна демонстрація можливості використання комплексів диренію(III) як агентів з антирадикальною активністю, формулювання ймовірного маршруту реакції кластера  $\text{Re}_2^{6+}$  з вільними радикалами;
- виявлення взаємозв'язку протипухлинної і антиоксидантної активності комплексів диренію(III) з будовою комплексів та природою лігандного оточення;
- встановлення ймовірної схеми взаємодії галогенокарбоксилатів диренію(III) з альбуміном, яка передбачає утворення адуктів білок – комплекс  $\text{Re}_2^{6+}$  зі збереженням почверного зв'язку  $\text{Re}-\text{Re}$  і заміщенням аксіальних лігандів та екваторіальних хлоридних лігандів, та кількісна

оцінка ефективності такої взаємодії в рамках розрахунків констант зв'язування для 20 комплексів;

- встановлення ймовірної схеми взаємодії галогенокарбоксилатів диренію(III) з ДНК тимусу теляти та кількісна оцінка ефективності такої взаємодії в рамках розрахунків констант зв'язування для 9 комплексів.

#### **Теоретичне та практичне значення результатів дослідження.**

Теоретичне значення одержаних автором результатів полягає у встановленні деяких загальних можливих схем взаємодії комплексів диренію(III) з білковими макромолекулами, що є першими кроками на шляху розуміння молекулярних механізмів дії сполук диренію(III) як потенційних лікарських засобів з протипухлинної активністю. Практичне значення мають розроблені шляхи синтезу галогенокарбоксилатів диренію(III) усіх можливих структурних типів, які можуть бути використані для отримання комплексів з іншими типами лігандів, а також встановленні приклади впливу будови комплексів на їх біологічну активність, що дозволяє вести спрямований пошук потенційних фармакологічних агентів на основі комплексів диренію(III) з максимальною активністю. Практичне значення мають отриманні данні РСА для ряду комплексів диренію(III), які поповнили Кембриджський банк структурних даних.

**Повнота викладу основних результатів дисертації в наукових фахових виданнях.** За результатами дисертаційної роботи опубліковано 40 статей в національних і міжнародних фахових журналах, в тому числі в авторитетних виданнях "Dalton Transactions" і "Journal of Inorganic Biochemistry", які мають достатньо високий імпаکت-фактор (4.052, 3.224 відповідно), та 28 тез доповідей наукових конференцій національного і міжнародного рівня. Зазначені публікації автора в періодичних виданнях з достатньою повнотою відображають зміст роботи.

**Зауваження щодо змісту і оформлення дисертації та автореферату, завершеності дисертації в цілому.** Дисертаційна робота побудована традиційно і складається із вступу, огляду літератури, п'яти розділів експериментальної частини, загальних висновків, списку використаних джерел, додатків. Загальний об'єм дисертаційної роботи складає 393 сторінки і включає 168 рисунків та 40 таблиць.

**Розділ 1 «Літературний огляд»** включає аналіз літературних джерел щодо проблем хімії комплексів з мультиплетними зв'язками метал-метал, в тому числі комплексів з почверним зв'язком метал-метал (Re-Re, Tc-Tc, Mo-Mo, Cr-Cr), а також з порядком зв'язку, якій дорівнює п'яти (Cr-Cr, Mo-Mo); питань синтезу та будови солей  $[\text{Re}_2\text{Cl}_8]^{2-}$  і галогенокарбоксилатів диренію(III), комплексів d-металів з амінокислотами; характеристик електронних спектрів поглинання галогенокарбоксилатів диренію(III); протипухлинної активності

комплексів d-металів (комплексі Pt, Rh, Ru, Re); будови, властивостей та способів одержання вільних радикалів, значення вільнорадикальних процесів для живих організмів, а також кластерних сполук d-металів, які містять зв'язки метал-метал із кратністю 3,5 та 4. Автор констатує актуальність розробки методів синтезу галогенокарбоксилатів диренію(III) в м'яких умовах, вивчення взаємоперетворень та встановлення зв'язків будова – біологічна активність для синтезованих комплексів в контексті пошуку потенційних протипухлинних агентів на основі комплексів диренію(III).

**Розділ 2** «Матеріали і методи досліджень» містить відомості про вихідні сполуки і реагенти, розчинники, опис методик аналізу та дослідження синтезованих сполук, приладів для фізико-хімічних методів аналізу.

**Розділ 3** «Синтез, будова та властивості координаційних сполук ренію(III)» присвячений результатам синтезу і фізико-хімічної ідентифікації комплексів диренію(III) з галогенідними та карбоксилатними лігандами різних структурних типів, протеїногенними амінокислотами та іншими «природними» лігандами. Представлені розроблені автором процедури безавтоклавного синтезу комплексів диренію(III), дані РСА для комплексів з різними наборами лігандів, результати теоретичної оцінки відносної стійкості *цис*-, *транс*-ізомерів комплексу  $[\text{Re}_2(\text{HCOO})_2\text{Cl}_4]$ , дані досліджень термічних перетворень комплексів в твердій фазі і хімічних трансформацій комплексів у водних і неводних розчинах (реакції гідролізу та заміщення лігандів).

**Розділ 4** «Гідроліз комплексних сполук ренію(III) та встановлення гідролітичних форм, які утворюються при взаємодії з водою» включає обговорення результатів досліджень поведінки *цис*-тетрахлориди- $\mu$ -карбоксилатів диренію(III) у водних розчинах в залежності від будови комплексу, температури та рН. Автором запропонована схема процесу гідролізу, якій супроводжується послідовною заміною хлоридних лігандів на ОН-групи з подальшим перетворенням сполук ренію(III) в сполуки ренію(IV).

**Розділ 5** «Взаємодія комплексних сполук диренію(III) з вільними радикалами» відображає результати досліджень особливостей взаємодії деяких штучних вільних радикалів з галогенокарбоксилатами диренію(III). Показано, що комплекси диренію(III) є пастками вільних радикалів: комплекси  $\text{Re}_2^{6+}$  в цих процесах виконують роль каталітичних агентів багаторазової дії і можуть бути використані як лікарські засоби з антирадикальної активністю.

**Розділ 6** «Залежність біологічної активності галогенокарбоксилатів диренію(III) від їх структури» містить результати оцінки антиканцерогенної і антиоксидантної активності *цис*-, *транс*-ізомерів тетрахлориди- $\mu$ -карбоксилатів диренію(III), причому найбільшу активність демонструють комплекси з біологічно активними лігандами (феруловою та індоліл-3-оцтовою кислотами). Дані спектральних тестів (ЕСП) вказують, що продуктами взаємодії комплексів

диренію(III) з альбуміном та ДНК є аддукти білок (ДНК) – комплекс диренію(III), для яких оцінені значення констант зв'язування.

За текстом дисертації і автореферату є такі зауваження:

1. На жаль, в роботі не використані можливості методу ІЧ-спектроскопії для ідентифікації коливань  $\nu(\text{ReRe})$  (область  $300 - 250 \text{ cm}^{-1}$ ) з метою встановлення очікуваної кореляції «довжина зв'язку  $\text{ReRe}$  – частота  $\nu(\text{ReRe})$ » для структурно вивчених комплексів диренію(III).
2. Мабуть, фраза «Запропонований механізм антиоксидантної активності *цис*- і *транс*-тетрахлороди- $\mu$ -дикарбоксилатів диренію(III)...» (стор. 6) не цілком коректна: в роботі обговорюється можлива схема, але не механізм.
3. В тексті дисертації неодноразово (стор. 34, 71, 83, 84, 308, 337) згадується про відносно низьку токсичність координаційних сполук Ренію, проте не наводяться конкретні значення гострої токсичності  $\text{LD}_{50}$  хоча б для частини вивчених комплексів диренію(III).
4. Не цілком зрозуміло, як матеріали розділу 3.5 (катион-радикальні солі аніону  $[\text{Re}_2\text{Cl}_8]^{2-}$ ) пов'язані із загальною концепцією роботи.
5. Як видається, автором переоцінений вплив кисню повітря на процес гідролізу *цис*-тетрахлороди- $\mu$ -карбоксилатів диренію(III) (розділ 4), зокрема, зовсім не очевидна необхідність участі кисню в процесі дегідратації гідроксокомплексу з утворенням зв'язків  $\text{Re-O-Re}$  (схема на стор. 216).
6. У роботі виявлено надзвичайно високу антиканцерогенну активність комплексів з феруловою та індоліл-3-оцтовою кислотами складу *цис*- $[\text{Re}_2(\text{FerCOO})_2\text{Cl}_4 \cdot 2\text{CH}_3\text{CN}]$  і *цис*- $[\text{Re}_2((\text{C}_8\text{H}_6\text{N})\text{CH}_2\text{COO})_2\text{Cl}_4]$  (99 %); також відомо, що ці ліганди самі проявляють біологічну дію (зокрема, ферулова кислота – протипухлинну, антиоксидантну дію). У зв'язку з цим було б логічно порівняти в експерименті активність комплексів диренію(III) і відповідних лігандів, однак такі дані в роботі відсутні.
7. В текстах дисертації і автореферату автор в багатьох випадках не використовує в запису формул комплексів (комплексних іонів) загальноприйнятих квадратних дужок.
8. Текст дисертації практично не містить невдалі вирази, відзначено одне: «прямий рентгеноструктурний аналіз» (стор. 59, 63, 133).

Слід зазначити, що зроблені зауваження радше мають характер побажань, можуть бути предметом дискусії і принципово не впливають на загальну безумовно позитивну оцінку роботи Голіченка О.А. Представлена дисертація в цілому – закінчене дослідження, всі результати якого мають суттєві елементи наукової новизни. Зокрема, оригінальність запропонованих автором технічних рішень щодо способів одержання комплексів диренію(III) та їх застосування як агентів з антипроліферативною, імунотропною, антиоксидантною,

нефропротекторною активністю підтверджена п'ятьма патентами України на винахід. Успіх біологічного напрямку досліджень став результатом ефективної співпраці хіміків-синтетиків з групою біохіміків під керівництвом д. б. н., професора Штеменко Н.І. з Дніпровського національного університету ім. О. Гончара. Поставлені автором мета та задачі дослідження виконані у повній мірі. Автореферат дисертації як за структурою, так і за змістом відповідає основним положенням дисертації.

**Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження в практиці.** Методи синтезу та взаємоперетворень комплексів диренію(III) можуть бути використані в подальших дослідженнях наукових груп, які працюють в галузі координаційної та медичної хімії комплексів  $\text{Re}_2^{6+}$ . Комплекси *цис*- $[\text{Re}_2(\text{FerCOO})_2\text{Cl}_4 \cdot 2\text{CH}_3\text{CN}]$  і *цис*- $[\text{Re}_2((\text{C}_8\text{H}_6\text{N})\text{CH}_2\text{COO})_2\text{Cl}_4]$  є перспективними кандидатами для використання в лікарських засобах з протипухлинною активністю і цікаві як об'єкти подальших більш детальних фармакологічних досліджень. Встановлені взаємозв'язки «будова – біологічна активність комплексів» є корисною основою для спрямованого пошуку нових найбільш біоактивних похідних диренію(III).

**Висновок про відповідність дисертації вимогам положення.** Таким чином, дисертаційна робота Голіченка О.А. є закінченим дослідженням з суттєвими елементами наукової новизни, практичним значенням одержаних результатів і добре обґрунтованими висновками. З урахуванням цього вважаю, що дисертація Голіченка О.А. відповідає усім вимогам, що висуваються до докторських дисертацій згідно з п. 10 «Порядку присудження наукових ступенів», а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня доктора хімічних наук за спеціальністю 02.00.01 – неорганічна хімія.

### Офіційний опонент:

Завідувач кафедри фармацевтичної хімії  
Одеського національного медичного університету,  
доктор хімічних наук, професор

