

ВІДЗИВ

офіційного опонента

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

Актуальність дисертаційної роботи, її зв'язок із державними і галузевими програмами, пріоритетними напрямками розвитку науки та техніки. Дисертаційна робота **Голіченка Олександра Анатолійовича** присвячена розробці безавтоклавного методу синтезу, дослідженню будови, спектральних характеристик, фізико-хімічних та біологічних властивостей біядерних галогенокарбоксилатів ренію(III), які мають почверний зв'язок Re-Re, що *представляє науково-практичний інтерес*, оскільки такі сполуки здатні взаємодіяти з радикалами, і, таким чином, проявляти антиоксидантну активність, що важливо для розробки ефективних біологічно-активних речовин протипухлинної дії. Отримані автором результати дозволяють знаходити шляхи вирішення ключових завдань сучасної координаційної хімії ренію(III), зокрема таких, що стосуються цілеспрямованого синтезу малотоксичних сполук – прекурсорів нових субстратів з протипухлинною активністю та змодельованим механізмом дії. Тому тема дисертації є безумовно **є актуальною як з теоретичної, так і з практичної точки зору.**

Робота тісно пов'язана з тематичними планами ряду науково-дослідних бюджетних тем кафедри неорганічної хімії ДВНЗ «Український державний хіміко-технологічний університет»: «Кластерні та супрамолекулярні сполуки перехідних елементів як біологічно активні речовини та матеріали для нової техніки» (державний реєстраційний номер 0108U001161, 2008-2010 рр.), «Кластерні сполуки та наноструктурні системи на основі перехідних елементів IV-VII груп для нових біоактивних та функціональних матеріалів» (державний реєстраційний номер 0111U000111, 2011-2013 рр.), «Координаційні сполуки Re(I,III) та Zr(IV) як основа для синтезу нових біологічно активних речовин та функціональних матеріалів» (державний реєстраційний номер 0114U002488, 2014-2016 рр.), «Цілеспрямований синтез сполук ренію в низьких ступенях окиснення та їх наночасток з біологічною активністю» (державний реєстраційний номер 0117U001159, 2017-2019 рр.), в яких дисертант був відповідальним виконавцем.

Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації. Автор ґрунтовно підійшов до інтерпретації результатів роботи, застосувавши сучасні фізико-

хімічні методи дослідження: елементний аналіз, кондуктометрію, мас-спектрометрію, електронний парамагнітний резонанс, ІЧ-, ПМР- і електронну абсорбційну спектроскопію, рентгеноструктурний аналіз, термогравіметрію та метод "зупиненого" струменя, що є необхідним для встановлення складу і будови комплексних сполук диренію(III) та вивчення їх фізико-хімічних властивостей: термічної стійкості та швидких реакцій із вільними радикалами. Основні наукові положення та закономірності, виведені в дисертації, ґрунтуються як на літературних даних, так і на власних дослідженнях, проведених здобувачем за допомогою сучасних методів аналізу. Тому **достовірність отриманих результатів не викликає сумніву.**

Наукова новизна роботи. Безумовним досягненням автора є розробка безавтоклавного метода синтезу комплексних сполук диренію(III), який потребує невисокої температури проведення реакції (80 °C), наявність відновника SnCl_2 та відсутність лігандів з фосфатними групами, що дозволяє проводити керований синтез галогенокарбоксилатів диренію(III) потрібного структурного типу. Не менш важливим є виявлення закономірностей, які впливають на *цис*-,*транс*- та *транс*-,*цис*-ізомеризацію карбоксилатних лігандів, що є складовою розробки керованих методів синтезу сполук диренію(III). Крім того, розробка методик цілеспрямованого синтезу комплексних сполук диренію(III) з протеїногенними амінокислотами та іншими лігандами «природного» походження дає можливість визначити механізм біологічної активності отриманих в дисертації нових сполук. Для встановлення можливих форм існування синтезованих комплексів у фізіологічних умовах автором проведено дослідження гідролізу водорозчинних *цис*-тетрахлородо- μ -карбоксилатів диренію(III). На прикладі взаємодії комплексних сполук диренію(III) з представниками трьох класів вільних радикалів показано, що сполуки ренію(III) з почверним зв'язком метал-метал значно зменшують інтенсивність вільнорадикального окиснення, що характеризує досить високий потенціал антиоксидантної активності даних сполук. Автором детально показано, що найбільшу антиканцерогенну та антиоксидантну активність проявляють похідні Re_2^{6+} з лігандами «природного» походження. Вперше проведене в роботі дослідження взаємодії кластерних сполук ренію(III) з альбуміном та ДНК тимусу теляти показало координацію речовин до структурних фрагментів ДНК за рахунок утворення поперечних зшивок, що пояснює протипухлинну активність комплексів.

Теоретичне та практичне значення результатів дослідження. Теоретичне значення результатів роботи полягає у обґрунтуванні ймовірного механізму антиоксидантної активності *цис*- і *транс*-тетрахлородів- μ -

дикарбоксилатів диренію(III) та виявленні значної ролі в цьому почверного зв'язку Re-Re. При цьому, спектральними методами автором доведено збереження почверного зв'язку при взаємодії білок-комплексна сполука ренію(III) та процес нуклеофільного заміщення аксіальних і лабільних хлоридних лігандів в екваторіальному оточенні кластеру Re_2^{6+} .

Практичне значення результатів роботи полягає як у розробці автором безавтоклавного методу синтезу цілого ряду різнотипних комплексів ренію(III), так і у встановленні антиоксидантної та протипухлинної активності *цис*- та *транс*-тетрахлородів- μ -карбоксилатів диренію(III) на моделі росту карциноми Герена, що важливо для пошуку нових більш ефективних низько токсичних препаратів. Крім того, здобувачем поповнено Кембриджську базу структурних даних, що вносить суттєвий вклад в розвиток координаційної хімії ренію(III) на світовому рівні, а отримані спектральні характеристики галогенокарбоксилатів диренію(III) можуть бути застосовані для ідентифікації сполук схожої будови та як наглядний експериментальний матеріал при викладанні в університетах лекційних курсів та практикумів.

Повнота викладу основних результатів роботи у фахових виданнях. За результатами дисертаційної роботи опубліковано 40 статей у наукових фахових журналах (в тому числі у таких авторитетних виданнях як Journal of Inorganic Biochemistry та Dalton Transactions), 28 тез доповідей наукових конференцій національного та міжнародного рівня, 5 патентів України на винахід, що повністю відображають зміст роботи. Зміст автореферату повністю відповідає змісту дисертаційної роботи.

Дана робота є великою за обсягом виконаних експериментальних досліджень. Вона складається з анотацій, списку публікацій здобувача, змісту, списку коротких позначень, вступу, 6 розділів, висновків, списку використаних джерел (363 найменувань) та двох додатків (А, Б). Загальний обсяг дисертації становить 393 сторінки, з яких основну частину викладено на 338 стор. друкованого тексту, що включає 168 рисунків та 40 таблиць.

У **вступі** обґрунтовано актуальність роботи, сформульовано її мету та задачі, відображено наукову новизну отриманих результатів та їх практичну значимість, розкрито зміст особистого внеску здобувача та наведено перелік конференцій, на яких пройшли апробацію основні результати досліджень.

У **першому розділі** автором зроблено екскурс в історію відкриття мультиплетних зв'язків метал-метал та їх значення в координаційній хімії сполук ренію(III), описано класичні методи синтезу солей октагалогенодиренат(III)-іону, галогенокарбоксилатів диренію(III), комплексних сполук з амінокислотами, їх будову та спектральні

характеристики. Проведено аналіз літературних джерел щодо біологічної активності координаційних сполук диренію(III) та інших перехідних металів, зроблено висновок про перспективність вивчення біологічної активності кластерних галогенокарбоксилатів диренію(III) та відсутність даних у літературі щодо залежності біоактивності від будови таких речовин. На підставі аналізу літературних даних сформульовані основні завдання та мету роботи.

У **другому розділі** наведено перелік використаних у роботі реактивів та методик аналізу і дослідження синтезованих сполук застосованими фізико-хімічними методами.

Базовими в дисертації є **третій, четвертий, п'ятий та шостий розділи**, в яких розглянуто будову, спектральні та фізико-хімічні властивості, протипухлинна та антиоксидантна активність синтезованих сполук.

У **третьому розділі** автором обґрунтовано доцільність розробки безавтоклавних методів синтезу комплексних сполук диренію(III) з галогенідними та карбоксилатними лігандами, наведено методики синтезу комплексних сполук диренію(III) із солей перренат-іону а також дигалогенотетра- μ -карбоксилатів диренію(III) та *цис-* і *транс-*тетрагалогеноди- μ -карбоксилатів диренію(III). Виявлено переваги розробленого здобувачем безавтоклавного методу синтезу карбоксилатних сполук диренію(III) та показано їх ефективність як вихідних речовин для отримання інших різнотипних похідних кластеру Re_2^{6+} із почверним зв'язком реній-реній.

Визначено вплив температури, природи та надлишку ліганду, рН середовища на можливість проведення керованого синтезу потрібного структурного типу галогенокарбоксилатів диренію(III) шляхом зміщення рівноваги при поступовій заміні хлоридних груп на карбоксилатні ліганди. Квантово-хімічними розрахунками зроблено обґрунтування, що менша енергія *транс-*ізомеру порівняно з *цис-*ізомером забезпечує можливість утворення при термічному розкладі саме *транс-*тетрахлородів- μ -карбоксилатів диренію(III). А у випадку проведення реакцій у розчинах електронодонорних розчинників, які здатні виступати аксіальними лігандами по відношенню до кластеру Re_2^{6+} , відбувається зміщення рівноваги в бік утворення та стабілізація *цис-*тетрахлородів- μ -карбоксилатів диренію(III).

Також у даному розділі наведено деталі розроблених методик синтезу сполук диренію(III) з протейногенними амінокислотами та іншими лігандами природного походження, а також вивчено особливості їх будови, в результаті чого виявлена здатність комплексів з одним карбоксилатним лігандом утворювати шаруваті структури із стопками катіон-радикалів.

У **четвертому розділі** дисертантом проведено гідроліз комплексів диренію(III) для виявлення гідролітичних форм, які утворюються при взаємодії досліджуваних сполук з водою, що необхідно для дослідження поведінки біологічно активних сполук у фізіологічних умовах. Аналіз отриманих даних дозволив автору запропонувати схему гідролізу, яка ґрунтується на послідовній заміні хлоридних лігандів на ОН-групи з подальшим перетворенням сполук Re(III) в сполуки Re(IV). Виявлено залежність швидкості гідролізу комплексів від довжини алкільної групи ліганду та її розгалуженості, що пов'язано із зміною позитивного індукційного ефекту в молекулах комплексів в цілому.

У **п'ятому розділі** вивчено взаємодію комплексів диренію(III) з вільними радикалами для визначення антиоксидантних властивостей досліджуваних сполук, що важливо для оцінки їх потенційної протипухлинної активності, адже вільнорадикальне «фонтанування» призводить до порушення будови і біофізичних властивостей фосфоліпідного матриксу біомембран та інших внутрішньоклітинних структур. Аналіз значень визначених констант швидкості реакції дозволив автору побудувати ряд залежності швидкості реакції від природи алкільного замісника в лігандах та обґрунтовано зробити висновок про уповільнення реакції із збільшенням індукційного ефекту алкільної групи. Встановлено, що антирадикальні властивості залежать як від структури комплексної сполуки, так і від природи розчинника, а також наглядно показано ефективність комплексів ренію(III) як препаратів з антирадикальною активністю.

У **шостому розділі** автором вдало та на високому рівні проаналізовано залежність біологічної активності (антиканцерогенної, антиоксидантної) галогенокарбоксилатів диренію(III) від їх структури та вивчено взаємодію комплексів з білками та ДНК. Виявлено, що найбільшу активність проявляють комплекси з лігандами «природного» походження, а продуктом їх взаємодії з білками та молекулами ДНК є сформовані аддукти, для яких визначені константи зв'язування.

У **додатках** наведені акт використання результатів дисертаційної роботи (додаток А) та список публікацій здобувача (додаток Б).

При ознайомленні з дисертаційною роботою виникли наступні питання та зауваження:

1. У вступі, і по всьому тексті дисертації автор розділяє ліганди на «традиційні» та «природні», які мають власну біологічну активність. На мою думку, така класифікація є не досить вдалою, адже біологічну активність проявляють усі (без виключення) сполуки (і «традиційні» в тому числі). Тому для зручності слід було б відокремити лише ліганди

«природного» походження (функціональні групи яких є складовою біологічних макромолекул.

2. У авторефераті при подачі основного змісту роботи здобувач зазначає, що у другому розділі приведено спектральні характеристики сполук («Наведено.....методики елементного аналізу координаційних сполук, фізико-хімічні методи їх дослідження у розчинах та твердому стані, спектральні характеристики.»), стор. 6), що є трохи хибним, так як спектральні характеристики наведені у розділах 3, 4 і 5, а у розділі 2 наведено характеристики застосованих спектральних методів.
3. На жаль, у розділі 3 в кінці розроблених методик синтезу такі показники як $T_{пл.}$ чи $T_{розкл.}$ наводяться не для всіх синтезованих нових сполук. Крім того, автор зазначає: «склад і будову визначали за допомогою елементного аналізу, ІЧ, ЕСП...», однак для частини сполук ці дані наведені в рядок, а для іншої частини ці дані відсутні.
4. У присутніх в дисертації рисунках спектрів ІЧ приведені спектри лише комплексів, і ніде не має порівняння їх з ІЧ-спектрами вихідних лігандів. Адже в описі спектрів цікавим є саме як зміщуються смуги поглинання характеристичних груп при комплексоутворенні, що, власне, і свідчить про місце локалізації координаційного зв'язку.
5. При аналізі розділу 4 виникає питання: чому в дисертації автор вивчав гідроліз лише *cis*-тетрахлород- μ -карбоксил атів диренію(III)? А як щодо сполук з *trans*-конфігурацією лігандів?
6. На стор. 236 зазначено: «Крім того, показано, що природа аксіальних лігандів L (ДМАА, ДМСО, Ру) практично не впливає на антирадикальні властивості комплексної сполуки». Можливо, вони і не впливають, однак природа аксіального ліганда може впливати на розчинність сполук, а також на проходження їх через мембрану клітини. Що автор може сказати з цього приводу? Чи проводились такі дослідження здобувачем? Чому автором зроблено висновок, що природа ліганда саме в аксіальному положенні не впливає на швидкість взаємодії з радикалом? Адже в дисертації також зазначається, що шлях взаємодії протікає через координацію радикалу саме в аксіальному положенні. То все ж таки, впливає чи не впливає природа ліганда в аксіальному положенні?

Вказані зауваження не є принциповими та мають лише дискусійний характер і жодним чином не впливають на наукову цінність отриманих результатів. Робота виконана на високому експериментальному та теоретичному рівні, що свідчить про відповідну професійну кваліфікацію автора. Дисертація гано оформлена, грамотно написана та легко читається. Автореферат адекватно відображає зміст усієї роботи та містить усі необхідні

пункти стислого опису дисертації. Загальна характеристика роботи, висновки в дисертації та авторефераті є ідентичними. Робота є завершеним дослідженням з вмістом наукової новизни, практичним значенням та обґрунтовано виведеними закономірностями і висновками.

Висновок про відповідність дисертації вимогам положення. За актуальністю обраної теми, обсягом експериментального матеріалу і його обговорення, науковою новизною, обґрунтованістю висновків, якістю оформлення вважаю, що дана дисертаційна *робота відповідає всім вимогам п.п 9, 10, 11, 12* «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України № 567 від 24.07.2013 р. (зі змінами, внесеними згідно з Постановами КМУ №656 від 19.08.2015 р., № 1159 від 30.12.2015 р., та № 567 від 27.07.2016 р.), та всім вимогам Міністерства освіти і науки України щодо докторських дисертацій, а її автор, **Голіченко Олександр Анатолійович безумовно заслуговує присудження наукового ступеня доктора хімічних наук за спеціальністю 02.00.01 – неорганічна хімія.**

Офіційний опонент

доктор хімічних наук, старший науковий співробітник
відділу хімії комплексних сполук
Інституту загальної та неорганічної хімії
імені В.І. Вернадського НАН України

С.І. Орисик

Підпис засвідчую, вчений секретар ІЗНХ
ім. В.І. Вернадського НАН України
кандидат хімічних наук,
старший науковий співробітник



Л.С. Лисюк