

ОТЗЫВ

председателя диссертационного совета на диссертацию Соломатиной Анастасии Игоревны на тему: «Люминесцентные циклометаллированные комплексы платины(II) для использования в биоимиджинге», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.01 – неорганическая химия.

Диссертационная работа Соломатиной Анастасии Игоревны посвящена направленному синтезу люминесцирующих циклометаллированных комплексов платины(II), обладающих фотофизическими, химическими и биологическими характеристиками, обеспечивающими возможность применения этих соединений в биоимиджинге. Биоимиджинг, в основе которого лежит люминесцентная микроскопия с цифровой обработкой данных, предоставляет широкие возможности для изучения биологических объектов в динамике. Для методов биовизуализации используется явление люминесценции, причем излучать могут как внутренние элементы клетки, так и вносимые извне вещества-метки. Для внешних красителей важно, чтобы соединение имело бóльшие длины волн возбуждения и эмиссии, чем полосы автофлуоресценции, высокие квантовый выход и время жизни возбужденного состояния, и такому условию удовлетворяют комплексы переходных металлов. Наиболее часто для биоимиджинга используются комплексы металлов с конфигурацией d^6 – иридий(III) и рутений(II). Комплексы платины(II) в конфигурации d^8 в роли люминесцентных красителей для биовизуализации исследованы в меньшей степени, вероятно, вследствие ожидаемой большей кинетической лабильности и цитотоксичности. Однако, тщательным подбором лигандного окружения возможно добиться желательных характеристик комплексов платины – пониженной цитотоксичности, фосфоресценции в определённом диапазоне, относительной устойчивости и водорастворимости. Таким образом, представленная диссертационная работа по изучению люминесцентных комплексов платины для биомимджинга направлена на решение актуальных задач и использует новые объекты для достижения цели.

Диссертационная работа состоит из следующих разделов: введение, литературный обзор, экспериментальная часть, обсуждение собственных результатов и подведение итогов (результаты и выводы). Во введении обоснованы актуальность, новизна и практическая значимость работы, представлены цель и задачи исследования, приведены основные результаты и структура работы. Литературный обзор посвящён рассмотрению основных подходов к синтезу циклометаллированных производных платины, их фотофизических характеристик и путей настройки параметров люминесценции, применению соединений платины в биоимиджинге. Экспериментальная часть содержит описание реактивов, методов характеристики и фотофизических исследований, процедуры синтеза и основные параметры соединений, описание экспериментов по исследованию цитотоксичности и клеточного биоимиджинга соединений платины. Обсуждение результатов включает четыре подраздела – синтез четырех серий циклометаллированных комплексов платины(II) и их идентификация, рассмотрение фотофизических свойств серий комплексов в растворе и твёрдом состоянии, получение и фотофизические свойства конъюгатов комплексов платины(II) с белками и исследование возможностей применения

полученных конъюгатов в биоимиджинге – микроскопии живых клеток методами люминесцентной конфокальной микроскопии и PLIM.

В рамках диссертационного исследования Соломатиной А.И. получено несколько серий циклометаллированных комплексов платины(II) вида $[Pt(N^{\wedge}C)LL']^+$ и $[Pt(N^{\wedge}C)LX]$, изучены их фотофизические свойства и оценено влияние лигандного окружения платины(II) на эти свойства. Установлено, что возбужденное состояние циклометаллированных фосфиновых и карбеновых комплексов имеет преимущественно внутрелигандную природу, связанную с циклометаллированным лигандом. Циклометаллированные дииминные комплексы люминесцируют за счет лиганд-лигандного переноса. Показано, что фосфиновые циклометаллированные комплексы платины(II) селективно взаимодействуют с имидазолсодержащими молекулами, что приводит к появлению/усилению люминесценции. Автором работы продемонстрирована возможность применения реакции конъюгации комплексов платины(II) к гистидиновому фрагменту белковых молекул для получения водорастворимых люминесцентных конъюгатов. Ряд полученных соединений был протестирован в экспериментах по визуализации живых клеток *in vitro*.

Практическая ценность работы состоит в том, что впервые продемонстрирована возможность применения водорастворимых комплексов и конъюгатов комплексов платины(II) с HSA в биоимиджинге – микроскопии живых клеток HeLa и оценке внутриклеточной концентрации триплетного кислорода.

Достоверность экспериментальных результатов и выводов диссертации подтверждена использованием современных методов физико-химического и фотофизического анализа, наличием обширного экспериментального материала, глубоким и грамотно проведенным анализом экспериментальных данных, выполненных на высоком научном уровне.

По работе имеются следующие вопросы и замечания:

Во введении (стр. 5) следовало бы дать определение биоимиджинга и указать решаемые им задачи.

В чем состояло Ваше участие в работе при решении задач 3 и 4 работы (стр. 7)?

В заключении к разделу (стр. 21) и далее в обсуждении собственных результатов сделан вывод о связи возбужденного состояния циклометаллированных комплексов платины в большей степени с граничными орбиталями лигандов. Можно ли в этом случае предположить возможность получения люминесцирующих циклометаллированных комплексов палладия(II) с конфигурацией d^8 как аналогов комплексов платины?

Стр. 38 – приведены данные из литературы о получении имидазольных производных сольватных комплексов. Есть ли на настоящий момент какие-либо данные, ваши собственные или литературные, позволяющие сравнить эти комплексы с вашими фосфиновыми комплексами? Возможно более доступные сольватные комплексы также будут эффективны в биовизуализации.

Стр. 60, экспериментальная часть: приведены данные не по всем комплексам с имидазолами, спектры которых есть в приложении (14(Im), 15(Im), 23(Im), 24(Im)). Почему?

Стр. 64, схема 34, есть ли преимущество пути *b* перед путем *a*, в *b* используется избыток циклометаллирующего лиганда, а продукт, после реакции с ДМСО, оказывается тем же в обоих путях.

Стр. 65–66. Из схемы и текста непонятно, в каком соотношении получились *цис*- и *транс*-изомеры комплекса 1. Относится ли то же самое (образование смеси) к комплексам 2–6?

Стр. 69. Присутствуют ли в структурах 8 и 9 контакты Pt-C(L), т.н. стекинг металлоциклов?

Стр. 73. Были ли попытки заменить анион в продукте [Pt(N[^]C)(PR₃)(Im)]Cl на слабокоординирующийся (например, OTf) для смещения равновесия в сторону образования имидазольных комплексов?

Стр. 75. Структура 24(Im), судя по рисунку содержит сокристаллизованный имидазол, так ли это?

Стр. 88. За счёт чего происходило растворение комплексов 18–22 в ДМСО? Если в растворах образовывались комплексы с ДМСО, не влияло ли это на параметры люминесценции?

Стр. 100. Следует пояснить фразу «...равновесие реакции сдвинуто в сторону продуктов в связи с нерастворимостью хлоридного комплекса в воде...» Не должно ли быть наоборот?

Стр. 104. В разделе указано, что для конъюгатов не было установлено значение IC₅₀ из-за невозможности достичь необходимой концентрации. Каков процент гибели клеток был при максимально достигнутой концентрации конъюгатов? Это желательно знать, поскольку достигнутая концентрация (74.4 мкМ) менее чем в два раза превышает концентрацию IC₅₀ для цисплатина (40 мкМ – в тексте и 50 мкМ в Таблице 13).

Замечания к оформлению:

В отдельных местах есть использование разного формата (ссылок на стр. 11, обозначения концентрации на стр. 104). Не читаются формулы на стр. 19 и 61. Встречаются повторы фрагментов, например, на стр. 16 вверху и внизу страницы текст про циклометаллированные комплексы с разными ссылками. В ряде случаев расшифровка аббревиатуры дана уже после того, как аббревиатура применялась в тексте (например, ДНК – на 41 стр., HSA на 46 стр.) Экспериментальная часть: не совсем корректно обозначать сигнал с сателлитами от платины как дублет. В ряде мест есть указание подобных сигналов как сигнала с сателлитами, в ряде как дублета. Рис. 34 во многом повторяет рис. 5, часть рисунков лучше называть схемами. На стр. 95. не совсем удачное название раздела, использующее «конъюгирование через N-сукцинимид», N-сукцинимид – это уходящая группа, конъюгирование идет через амидную –CONH– группу. Следует отметить, что опечаток встречается немного, текст в целом написан хорошо и оформлен аккуратно.

Сделанные замечания не носят принципиального характера и не влияют на значимость проведенной работы, выполненной на высоком научном уровне. В целом, по сути самой работы и объему экспериментального материала диссертация Соломатиной А.И. является законченным научным исследованием. Особенно хочется отметить комплексный характер исследования – диссертация не просто описывает и анализирует синтез, особенности строения и фотофизические свойства циклометаллированных комплексов платины(II) как потенциальных красителей для люминесцентного биоимиджинга, но и включает начальные эксперименты по применению соединений и конъюгатов с белками для биовизуализации. Все это придает работе завершенность и целостность.

По теме диссертации опубликовано 6 статей в международных реферируемых журналах высокого уровня, таких как *Dalton Trans.*, *Inorg. Chem.*, *RSC Adv.*, *Bioconjugate Chem.*, *Colloid Polymer Sci.* Результаты представлены на 13 всероссийских и международных конференциях.

Диссертация Соломатиной А.И. является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований предложены подходы к созданию и получены люминесцирующие циклометаллированные комплексы платины(II) с определёнными физико-химическими и фотофизическими свойствами для задач биоимиджинга и проведено их тестирование на живых клетках в биовизуализации.

Диссертация Соломатиной Анастасии Игоревны на тему: «Люминесцентные циклометаллированные комплексы платины(II) для использования в биоимиджинге» соответствует основным требованиям, установленным Приказом от 01.09.2016 № 6821/1 «О порядке присуждения ученых степеней в Санкт-Петербургском государственном университете», соискатель Соломатина Анастасия Игоревна заслуживает присуждения ученой кандидата химических наук по специальности 02.00.01. – неорганическая химия. Пункт 11 указанного Порядка диссертантом не нарушен.

Председатель диссертационного совета

Доктор химических наук,
профессор кафедры
физической органической химии Института химии
Санкт-Петербургского государственного университета,

02 апреля 2020 года



Бокач Надежда Арсеньевна