

## ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу Афанасенко Елеонори Вадимівни «Синтез, структура, біологічна активність супрамолекулярних координаційних тартрато-, малатогерманатів, станнатів», поданої до захисту на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 10 «Природничі науки» за спеціальністю 102 «Хімія»

**Актуальність теми дисертаційної роботи та її зв'язок з державними і галузевими програмами, пріоритетними напрямками розвитку науки та техніки.** Як відомо, координаційна хімія аніонів є напрямком координаційної хімії, що активно розвивається останніми роками завдяки, в тому числі, важливій ролі аніонів у біологічних системах та технологічних процесах, а також у медичній практиці. Відомі численні приклади використання аніонних сполук як лікарських засобів, і в цьому контексті безумовний інтерес представляє пошук нових потенційних фармакологічних агентів на основі аніонних комплексів з біологічно активними лігандами. До числа таких систем відносяться, зокрема, дикарбонові  $\alpha$ -гідроксікислоти – тартратна і малатна кислоти – нетоксичні сполуки природного походження, які є типовими хелатоутворюючими лігандами. Очевидно, що включення таких лігандів до складу комплексів з металами, які, у свою чергу, є біоактивними, відкриває шлях до створення нових біологічно активних агентів з широким спектром фармакологічної дії та різноманітними областями потенційного використання. Тому тема дисертаційної роботи Афанасенко Е.В. яка орієнтована на розробку методів синтезу, встановлення будови, фізико-хімічних характеристик, біологічної активності сполук з тартрато-, малатогерманатними(станнатними) (IV) аніонами і протонованою формою 1,10-фенантроліну, 2,2'-біпіридину та їх комплексами з 3d-металами в якості катіонів є, безумовно, актуальною.

Дисертаційна робота Афанасенко Е.В. є фрагментом наукових досліджень кафедри неорганічної хімії та хімічної освіти Одеського національного університету імені І.І. Мечникова в рамках НДР: «Стратегія спрямованого синтезу різних типів біокоординаційних сполук – субстанцій лікарських засобів з широким спектром фармакологічної дії» (2019-2021, № ДР 0119U002195), «Закономірності комплексоутворення та полімеризації як основа розробки сучасних хімічних матеріалів» (№ 01.9.10036875, координується з планом НАН України Наукової ради з проблеми «Неорганічна хімія»).

**Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.** Аналіз матеріалів дисертації Афанасенко Е.В. показує, що всі розділи досліджень виконані на високому професійному рівні. Наукові положення і висновки дисертації щодо складу, особливостей структурної організації, схем термохімічних перетворень та біологічної активності синтезованих комплексів є достовірними і обґрунтованими завдяки використанню сукупності результатів незалежних фізико-хімічних (структурних, спектральних, термохімічних), розрахункових

(побудова поверхонь Хіршфельда, квантово-механічні розрахунки за методом DFT) і мікробіологічних методів аналізу, попередньому критичному обговоренню основних результатів роботи на науково-практичних конференціях.

Перелік і порядок розв'язання поставлених завдань логічний і достатній для досягнення поставленої мети. Дисертаційна робота викладена кваліфіковано, усі сформульовані у дисертації висновки і наукові положення базуються на результатах власних досліджень і літературних даних, є логічними, обґрунтованими та витікають з отриманих результатів. Таким чином, достовірність представлених результатів не викликає сумнівів.

**Наукова новизна дисертаційних досліджень.** Наукова новизна результатів роботи Афанасенко Е.В. не викликає сумнівів. Серед важливих оригінальних результатів досліджень відзначимо наступні:

- синтез 21 нового супрамолекулярного тартрато-, малатогерманата, станната з катіонними комплексами 3d-металів Fe(+3), Co(+3), Ni(+3), Zn(+2), Cu(+2), Cu(+1), а також з протонованими формами 1,10-фенантроліну і 2,2'-біпіридину;
- об'єктивне встановлення кристалічної будови всіх синтезованих комплексів методом РСА;
- кількісна оцінка вкладу різних типів водневих зв'язків і аналогічних нековалентних взаємодій в кристалах п'яти тартратогерманатних комплексів методом аналізу поверхонь Хіршфельда;
- скринінг антимікробної активності тартратогерманатів(станнатів) з 1,10-фенантроліновими катіонами Fe(+2), Co(+2), Ni(+2), Cu(+2), Zn(+2), встановлення рядів зміни активності комплексів, що корелюють з результатами квантово-хімічних розрахунків та складом сполук;
- виявлення можливості різнометальних тартратогерманатів активувати технологічно важливі ензими –  $\alpha$ -L-рамнозидази.

**Теоретичне та практичне значення результатів дослідження.** Теоретичне значення мають встановлені взаємозв'язки між розрахованими характеристиками електронної будови комплексних зовнішньосферних катіонів солей з тартратостаннатними аніонами і антимікробною активністю відповідних комплексів. Практичне значення отриманих результатів полягає у розроблених автором методиках синтезу супрамолекулярних тартрато-, малатогерманатів, станнатів з комплексними катіонами, які можуть бути використані в подальших синтетичних дослідженнях вказаного напрямку. Практичне значення мають результати мікробіологічних досліджень як основа для подальшого створення нових антимікробних агентів і активаторів ферментів, а також отриманні дані РСА для 21 комплексу, які поповнили Кембриджський банк структурних даних.

**Повнота викладу основних результатів дисертації в наукових фахових виданнях.** За результатами дисертаційної роботи опубліковано 8 статей у фахових періодичних виданнях (6 – в авторитетних міжнародних журналах, які входять до наукометричних баз даних Scopus та Web of Science), глава у колективній міжнародній монографії, патент України на винахід, 8 тез доповідей на наукових національних і міжнародних конференціях та дві статі у журналах біологічного профілю. Вважаю, що зазначені публікації автора в періодичних виданнях повністю відображають основний зміст роботи.

**Зауваження щодо змісту і оформлення дисертації, завершеності дисертації в цілому.** Дисертаційна робота має традиційну структуру і складається з вступу, огляду літератури, п'яти розділів експериментальної частини, загальних висновків, списку використаних джерел, двох додатків. Загальний об'єм дисертаційної роботи складає 143 сторінки тексту. Роботу ілюстровано 60 рисунками та 11 таблицями. Перелік використаних літературних джерел містить 121 найменування.

**Розділ 1 «Структурно-хімічні аспекти формування гомо- і гетероядерних координаційних сполук Ge(IV) та Sn(IV)»** містить аналіз літературних джерел, які відносяться до шляхів синтезу і встановленню структурних характеристик хелатних комплексів германію(IV) і олову(IV) з O-донорними лігандами, в тому числі з гідроксикарбоновими кислотами. Автор констатує перспективність розвитку досліджень умов синтезу та будови гібридних органо-неорганічних комплексів Ge(IV) та Sn(IV) з органічними біоактивними лігандами як основи для подальшого створення нових фармакологічних препаратів.

**Розділ 2 «Синтез сполук і методи їх дослідження»** містить характеристики вихідних сполук, опис використаних спектральних і структурних методів досліджень, експериментальної апаратури, посилання на відповідні комп'ютерні програми, методики проведення мікробіологічних експериментів, методики синтезу і результати елементного аналізу комплексів.

**Розділ 3 «Супрамолекулярні солі з тартратогерманатними аніонами та 1,10-фенантролін/2,2'-біпіридин-вмісними катіонами 3d-металів»** присвячено обговоренню результатів дослідження будови тартратогерманатних аніонів в їх супрамолекулярних сполуках з комплексними катіонами двовалентних Fe, Co, Ni, Cu, Zn (10 сполук), в тому числі з залученням даних аналізу поверхонь Хіршфельда. У розділі також обговорюються результати мікробіологічних досліджень синтезованих комплексів на прояв антимікробної дії та їх вплив на активність  $\alpha$ -L-рамнозидаз.

**Розділ 4 «Структурна характеристика і біологічна активність онієвої полігідратної координаційної сполуки  $(\text{HPhen})_4[(\mu\text{-o})\{\text{Ge}_2(\text{OH})(\mu\text{-tart})_2\}_2]\cdot 9\text{H}_2\text{O}$ »** містить результати структурної ідентифікації і скринінгу вказаного комплексу на прояв ензим-ефекторної активності  $\alpha$ -L-рамнозидаз, причому фіксуються відносно високі показники ензим-ефекторної та антибактеріальної дії порівняно з сполуками, до складу яких входять комплексні катіони металів (розділ 3).

**Розділ 5 «Подвійні координаційні сполуки з комплексними тартратостаннатними аніонами і катіонами 3d-металів з 1,10-фенантроліном»**

включає дані досліджень будови та біологічної активності п'яти комплексів складу  $[M(\text{phen})_3]_2[\text{Sn}_2(\mu\text{-Tart})_2(\text{H}_2\text{Tart})_2]$ , де  $M = \text{Fe}(+2), \text{Co}(+2), \text{Ni}(+2), \text{Cu}(+2), \text{Zn}(+2)$ . Встановлено ряд антимікробної активності комплексів, що корелює з результатами квантово-хімічних розрахунків у наближенні DFT і нагадує ряд Ірвінга-Вільямса.

**Розділ 6** «Супрамолекулярна організація солей малатостаннат/германатних(IV) аніонів з комплексними 1,10-фенантроліновими катіонами Fe(II), Co(II), Ni(II), Cu(II)» містить результати вивчення структурної організації комплексів складу  $[\text{Me}(\text{phen})_3]_2[\{\text{Sn}(\text{HMal})_2(\text{Mal})\}\text{Cl}]\cdot n\text{H}_2\text{O}$  ( $\text{Me} = \text{Fe}, \text{Co}, \text{Ni}, n = 14$ ;  $\text{Me} = \text{Cu}, n = 10$ ) і  $[\text{Co}(\text{phen})_3]_2[\text{Ge}(\text{HMal})(\text{Mal})_2]\cdot 14\text{H}_2\text{O}$  та впливу вказаних комплексів на активність  $\alpha$ -L-рамнозидаз. Особливістю структур цих комплексів є наявність великої кількості молекул води, що виконують місткову функцію і пов'язують катіони та аніони за рахунок Н-зв'язків. Констатовано складний механізм ефекторної дії комплексів на штами  $\alpha$ -L-рамнозидаз, що залежить від електронних характеристик комплексів і природи  $\alpha$ -L-рамнозидаз.

За текстом дисертації є такі зауваження:

1. На жаль, в розділі 2 не вказана кваліфікація вихідних речовин – сполук германію(IV) і олову(IV), органічних лігандів, солей металів, що є стандартною вимогою до використаних реактивів.
2. У тексті неодноразово (стор. 13, 18, 37) згадуються «високочарядні р-елементи Ge(IV) та Sn(IV)», що є некоректним твердженням, оскільки відповідні комплекси не містять у своєму складі катіони  $\text{Ge}^{+4}$  і  $\text{Sn}^{+4}$ .
3. У списку літератури відсутні посилання на дисертаційні роботи, які виконані раніше на кафедрі загальної хімії та полімерів ОНУ імені І.І. Мечникова за близькою тематикою: Песароглу О.Г. «Різнометалеві комплекси германію (IV) з гідроксокарбонowymi кислотами. Синтез, будова і властивості» (2010 р.), Чебаненко Е.А. «Синтез, будова, властивості продуктів комплексоутворення тетрагалоїдів германію і стануму з лимонною, винною і ксиларовою кислотами» (2013 р.).
4. До літературного огляду слід було б включити обговорення відомих даних щодо біологічної активності комплексів германію(IV) і олову(IV) з гідроксікарбонowymi кислотами, оскільки значна частина експерименту присвячена рішення саме цієї проблеми.
5. Приведення даних термогравіметрії у розділі 3.1 у графічній формі (стор. 62, рис. 3.9, стор. 66, рис. 3.14) є не зовсім вдалим: більш інформативна таблична форма із зазначенням розрахованих та експериментальних величин втрати маси зразків комплексів, що дозволяє об'єктивно порівнювати відповідні значення та судити про коректність зроблених віднесень теплових ефектів. Як ілюстрацію можна було навести 1 рисунок. Аналогічне зауваження стосується і даних табл. 5.2 (стор. 96): відсутні розраховані та експериментальні значення втрат маси зразків, які відповідають ефектам дегідратації комплексів та декарбоксілювання лігандів.

6. Не зрозуміло, яким чином наявність стекінг-взаємодії між ароматичними кільцями у структурі гідратного комплексу  $(\text{HPhen})_4[(\mu\text{-o})\{\text{Ge}_2(\text{OH})(\mu\text{-tart})_2\}_2]\cdot 9\text{H}_2\text{O}$  забезпечує підвищену біологічну активність цієї сполуки (стор. 88).

Слід зазначити, що зроблені зауваження не є принциповими і суттєво не впливають на загальну позитивну оцінку роботи Афанасенко Е.В. Поставлені автором мета та задачі дисертаційного дослідження виконані у повній мірі.

**Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження в практиці.** Розроблені автором раціональні методики синтезу гетеролігандних/гетерометальних комплексів, отримані структурні, спектральні, термохімічні та мікробіологічні характеристики, встановлені взаємозв'язки «склад/електронна будова-антимікробна активність» сполук можуть бути використані у подальшому цілеспрямованому пошуку ефективних антимікробних агентів з метою створення на їх основі нових лікарських засобів.

**Висновок про відповідність дисертації вимогам положення.** Таким чином, дисертаційна робота Афанасенко Е.В. є закінченим дослідженням з суттєвими елементами наукової новизни, практичним значенням одержаних результатів і добре обґрунтованими висновками. З урахуванням цього вважаю, що дисертація Афанасенко Е.В. відповідає вимогам наказу МОН України № 40 від 12.01.2017 р. «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації» (з наступними змінами) та «Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України № 44 від 12 січня 2022 року, а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 10 «Природничі науки» за спеціальністю 102 «Хімія».

**Офіційний опонент:**

Завідувач кафедри фармацевтичної хімії

Одеського національного медичного університету,

д. хім. н., професор

Володимир ГЕЛЬМБОЛЬДТ

Підпис професора Володимира ГЕЛЬМБОЛЬДТА

ЗАСВІДЧУЮ

Вчений секретар, д. мед. н., професор

Петро АНТОНЕНКО