

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РЕСПУБЛИКИ
КАЗАХСТАН

Казахский национальный исследовательский технический университет
имени К. И. Сатпаева
Институт геологии и нефтегазового дела имени К. Турысова
Кафедра «Химическая и биохимическая инженерия»

ДОПУЩЕНА К ЗАЩИТЕ
Заведующий кафедрой
«Химическая и
биохимическая инженерия»
доктор Ph.D.
А. А. Амитова
«18» июня 2024 г.



ДИПЛОМНАЯ РАБОТА

на тему: «Изучение антибактериальных свойств комплексов иридия»

по специальности 6B05101 – Биотехнология

Выполнила

Н.В. Искакова

Научный руководитель



Ph.D., ассоц. профессор Х.С. Рафикова

Алматы 2024

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН

Казахский национальный исследовательский технический университет
имени К. И. Сатпаева

Институт геологии и нефтегазового дела имени К. Турысова

Кафедра «Химическая и биохимическая инженерия»

6B05101 – Биотехнология

УТВЕРЖДАЮ

Заведующий кафедрой

«Химическая и
биохимическая инженерия»

доктор Ph.D.

А.А. Амитова

2024 г.



ЗАДАНИЕ

на выполнение дипломной работы

Обучающейся Искаковой Надежды Владимировны

Тема: Изучение антибактериальных свойств комплексов иридия

Утверждена приказом Ректора Университета № __ -б от "18" июня 2024 г.

Срок сдачи законченной работы 20 июня 2024 г.

Исходные данные к дипломной работе:

Краткое содержание дипломной работы:

а) литературный обзор;

б) экспериментальная часть;

в) результаты и обсуждение экспериментальных данных.

Перечень графического материала (с точным указанием обязательных чертежей): представлены 9 слайдов презентации работы.

Рекомендуемая основная литература состоит из 40 наименований

ГРАФИК
подготовки дипломной работы (проекта)

Наименование разделов, перечень разрабатываемых вопросов	Сроки представления научному руководителю	Примечание
Литературный обзор, изучение методов синтеза, посев Candida Albicans	20.04.2024	
Экспериментальная часть, материалы, объект и методика исследования	28.05.2024	
Обсуждение результатов	10.06.2024	
Оформление работы	15.06.2024	

Подписи
консультантов и нормоконтролера на законченную дипломную работу
(проект)
с указанием относящихся к ним разделов работы (проекта)

Наименования разделов	Консультанты, И. О. Ф. (уч. степень, звание)	Дата подписания	Подпись
Литературный обзор	Х. С. Рафикова, доктор Ph.D., ассоц. профессор	20.04.2024	<i>Prof</i>
Экспериментальная часть	Х. С. Рафикова, доктор Ph.D., ассоц. профессор	28.05.2024	<i>Prof</i>
Нормоконтролер	Х. С. Рафикова, доктор Ph.D., ассоц. профессор	15.06.2024	<i>Prof</i>

Научный руководитель *Prof* Х.С. Рафикова

Задание приняла к исполнению обучающаяся *[Signature]* Н.В. Исакова

Дата " 18 " июни 2024 г.

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН

Казахский национальный исследовательский технический университет имени

К. И. Сатпаева

Институт геологии и нефтегазового дела им. К. Турысова

Кафедра «Химическая и биохимическая инженерия»

Искакова Надежда Владимировна

Изучение антибактериальных свойств комплексов иридия

ДИПЛОМНАЯ РАБОТА

Специальность 5В070100 – Биотехнология

Алматы 2024

АННОТАЦИЯ

Объем дипломной работы составляет 30 страниц и включает: введение, литературный обзор, материалы, объект и методику исследования, экспериментальную часть, заключение и перечень использованной литературы. Содержит 12 рисунков и 1 таблицу. Для написания проекта использовано 40 литературных источников.

Цель работы: Исследование противогрибковой активности циклометаллического комплекса иридия и его синтез по методу Ноямы в комплексе с известным противогрибковым препаратом гинофорт против *Candida albicans* и анализ молекулярных механизмов их действия.

В данной работе были исследованы механизмы работы как отдельного комплекса, так и с совокупности с гинофортом.

Актуальность темы: На данный момент широко распространена резистентность *Candida Albicans* ко многим лекарственным средствам, включая гинофорт, именно по этому данный препарат был выбран в качестве дополняющего вещества.

Научная новизна исследования: впервые были обработаны механизмы действия цикломателлического комплекса иридия и лекарственного средства.

ANNOTATION

The volume of the thesis is 30 pages and includes: introduction, literature review, materials, object and methodology of the study, experimental part, conclusion and list of used literature. Contains 12 figures and 1 table. 40 literary sources were used to write the project.

Objective of the work: Study of antifungal activity of the cyclometallic complex of iridium and its synthesis by the Noyama method in combination with the known antifungal drug ginofort against *Candida albicans* and analysis of the molecular mechanisms of their action.

In this work, the mechanisms of action of both a separate complex and in combination with ginofort were studied.

Relevance of the topic: At the moment, *Candida Albicans* resistance to many drugs, including ginofort, is widespread, which is why this drug was chosen as an additional substance.

Scientific novelty of the study: for the first time, the mechanisms of action of the cyclometallic complex of iridium and the drug were processed.

АННОТАЦИЯ

Диплом жұмысының көлемі 30 беттен тұрады және кіріспе, әдеби шолу, материалдар, зерттеу объектісі мен әдістемесі, эксперименттік бөлім, қорытынды және пайдаланылған әдебиеттер тізбесін қамтиды. 12 сурет пен 1 кестеден тұрады. Жобаны жазу үшін 40 әдеби дереккөз пайдаланылды.

Жұмыс мақсаты: Иридийдің циклометалдық кешенінің грибокқа қарсы белсенділігін зерттеу және оны Нояманың әдісі бойынша белгілі гинофортқа қарсы *Candida albicans* препаратымен бірге синтездеу және олардың әсерінің молекулалық механизмдерін талдау.

Бұл жұмыста жеке кешеннің де, гинофортпен бірге жұмыс істеу тетіктері зерттелді.

Тақырыптың өзектілігі: Қазіргі уақытта *Candida Albicans* көптеген дәрі-дәрмектерге, соның ішінде гинофортқа төзімділігі кеңінен таралған, дәл осы препарат бойынша қосымша зат ретінде таңдалған.

Зерттеудің ғылыми жаңалығы: алғаш рет иридий цикломателликалық кешені мен дәрілік заттың әрекет ету тетіктері өңделді.

СОДЕРЖАНИЕ

Введение	9
1 Литературный обзор	10
1.1 Candida Albicans	10
1.2 Иридий	10
1.3 Потенциал и трудности внедрения комплексов иридия в медицину	12
1.4 Лиганд, используемый в работе	13
1.5 ЯМР и УФ анализ	14
1.6 Гинофорт против Candida Albicans	15
1.7 Гинофорт, как противопоставление комплексу	16
1.8 Механизмы реакций	17
2 Материалы, объект и методика исследования	18
3 Экспериментальная часть	21
3.1 Синтез комплекса иридия	21
3.2 ЯМР и УФ анализы	23
3.3 Исследование противогрибковой активности	24
Заключение и выводы	27
Список использованной литературы	28

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы растет интерес к разработке металлокомплексных соединений в качестве потенциальных антибактериальных агентов, поскольку они могут предлагать новые механизмы действия и преодолевать проблему резистентности к лекарствам. Среди различных переходных металлов иридий выделяется своей уникальной способностью образовывать стабильные комплексы с разнообразными лигандами, что делает его перспективным для разработки новых антибактериальных препаратов.

Candida albicans представляет собой условно-патогенный грибок, который обычно присутствует во флоре кожи и слизистых оболочек людей. Однако, в определенных условиях, таких как ослабленный иммунитет или нарушение микрофлоры, *C. albicans* может вызывать инфекционные заболевания, начиная от легких поверхностных инфекций до системных заболеваний, которые могут угрожать жизни. Традиционные противогрибковые препараты, широко используются для лечения кандидоза, но их эффективность снижается из-за развития резистентности и побочных эффектов. Поэтому поиск новых противогрибковых агентов с новыми механизмами действия имеет важное значение.

В данной работе была исследована антибактериальная активность комплекса иридия против *C. albicans*. Широкий спектр комплексов иридия с различными лигандами, такими как 2-фенилпиридин (ppy). Целью этой работы является исследование антибактериальной активности комплекса иридия с гинофортом и выявление перспективных комплексов для разработки новых противогрибковых препаратов.

1 ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

1.1 *Candida Albicans*

Candida albicans — это тип дрожжевых грибов[1], который обычно встречается в организме человека, особенно в желудочно-кишечном тракте, ротовой полости и женских половых путях. Хотя *C. albicans* считается нормальной частью флоры организма, он может вызывать инфекции при определенных обстоятельствах, особенно когда иммунная система нарушена или когда наблюдается чрезмерный рост дрожжевых грибов.

Как правило, он не вызывает заболевания, но когда иммунная функция организма нарушена и способность иммунного ответа недостаточна, происходит. Патогенность *C. albicans* связана как с иммунной функцией организма, так и с его собственной вирулентностью. *C. albicans* имеет две формы: дрожжевую форму и гифальную форму. Дрожжевая форма практически не вызывает заболевания, при трансформации в гифальную форму ее адгезия к эпидермальным клеткам хозяина резко возрастает, и она легче вызывает инвазивную инфекцию.

Данный вид был выбран, чтобы провести эксперимент на противогрибковую активность в отношении резистентного *C. Albicans*.

Установлено наличие высокой устойчивости выделенных изолятов к наиболее часто применяемым производным имидазола и триазола. При этом у большинства штаммов *C. Albicans* сохраняется чувствительность к клотримазолу (например, Клотримазол 2% крем вагинальный, «Эспарма ГмбХ», Германия), что особенно важно при лечении поверхностных форм кандидоза.

Выявлена высокая частота выделения штаммов, не подвергшихся видовой идентификации и, как следствие, определению чувствительности к противогрибковым препаратам, что вызывает особую тревогу вследствие использования эмпирического лечения, которое может способствовать развитию резистентности. Помимо этого, данный подход существенно затруднит изучение эпидемиологических показателей распространенности кандидоза. Именно по этой причине для эксперимента был взят устойчивый штамм к данным препаратам.

1.2 Иридий

Иридий — это редкий и драгоценный металл, обладающий уникальными свойствами, которые делают его ценным для различных применений. Он играет важную роль в промышленности, науке и даже медицине. Ниже представлена подробная информация о значимости иридия для человечества, его использовании в науке и потенциальных медицинских применениях.

Значимость иридия для человечества:

Промышленность: Иридий широко используется в промышленности благодаря своей высокой коррозионной стойкости и устойчивости к высоким температурам. Он находит применение в производстве высокотемпературных сплавов, используемых в авиации и аэрокосмической промышленности. Иридий также используется в качестве катализатора в химических процессах, таких как производство серной кислоты.

Электроника: Иридий обладает превосходными электрическими свойствами и используется в электронике. Он применяется в производстве высококачественных электрических контактов, конденсаторов и полупроводниковых устройств.

Стандарт длины: Иридий сыграл важную роль в определении метра, единицы длины в Международной системе единиц (СИ). Стандартный метр был первоначально определен как длина, равная 443,4 раза длине волны света, излучаемой атомами иридия-131.

Исследование космоса: Иридий используется в научных инструментах для исследования космоса. Например, иридиевые сплавы применяются в изготовлении термопар, используемых для измерения экстремально высоких температур в космосе.

Химия: Иридий и его соединения являются важными реагентами в органическом синтезе и гомогенном катализе. Они используются для катализирования различных химических реакций, включая гидрирование и окисление.

Медицинские сплавы: Иридий используется в медицинских сплавах, особенно в стоматологии и ортопедии. Сплавы иридия обладают высокой коррозионной стойкостью и биосовместимостью, что делает их подходящими для изготовления зубных имплантатов, ортопедических протезов и хирургических инструментов.

Онкология: Исследования показали, что некоторые комплексы иридия обладают противоопухолевой активностью. Эти комплексы могут ингибировать рост раковых клеток и препятствовать развитию опухолей.

Радиотерапия: Изотоп иридия-192 используется в брахитерапии, методе радиотерапии, при котором радиоактивный источник помещается непосредственно в область опухоли. Иридий-192 излучает гамма-лучи, которые эффективно уничтожают раковые клетки.

Сердечные стимуляторы: Иридий используется в производстве кардиостимуляторов и других имплантируемых медицинских устройств. Его коррозионная стойкость и биосовместимость делают его подходящим материалом для этих применений.

1.3 Потенциал и трудности внедрения комплексов иридия в медицину.

Потенциал комплексов иридия как противогрибковых средств обусловлен несколькими ключевыми преимуществами:

1) Решение проблемы устойчивости к противомикробным препаратам. Появление устойчивых к лекарствам штаммов грибов, таких как *Candida albicans*, представляет собой серьезную проблему. Они могут ингибировать образование биопленок[2], разрушать существующие биопленки и проявлять активность широкого спектра против устойчивых к лекарствам патогенов.

2) Мощная противогрибковая активность: Комплексы иридия продемонстрировали мощную противогрибковую активность против широкого спектра грибковых патогенов. Они могут мешать биосинтезу клеточной стенки грибов, нарушать целостность мембран и вызывать окислительный стресс в клетках грибов, что приводит к их эрадикации.

3) Избирательная токсичность: комплексы иридия проявляют избирательную токсичность в отношении грибковых клеток[3], проявляя при этом низкую гемолитическую активность в отношении клеток млекопитающих. Эта специфика имеет решающее значение для разработки безопасной и эффективной противогрибковой терапии.

4) Структурная универсальность. Химическая универсальность комплексов иридия позволяет синтезировать самые разнообразные структуры. Модифицируя лиганды и заместители, можно точно настроить свойства, растворимость и специфичность комплексов для воздействия на конкретные штаммы грибов или улучшить их фармакокинетические профили. Таким образом, благодаря множественным факторам, описанным выше, иридий представляет собой отличный антигрибковый компонент и был выбран в качестве образующей молекулы металлокомплекса.

Использование комплексов металлов палладиевой группы в медицине предлагает многообещающие возможности, но также связано с некоторыми трудностями и проблемами. Ниже перечислены некоторые из основных трудностей:

1) Токсичность: Металлы палладиевой группы, такие как палладий (Pd) и платина (Pt), могут быть токсичными для организма. Токсичность может зависеть от дозы, пути введения и индивидуальной чувствительности. Необходимо тщательно оценивать потенциальную токсичность комплексов для обеспечения их безопасности при медицинском применении.

2) Стабильность: Комплексы металлов палладиевой группы могут быть нестабильными в биологических условиях. Они могут подвергаться деградации, диссоциации или взаимодействию с другими биомолекулами, что влияет на их эффективность и потенциальную токсичность. Стабилизация комплексов для обеспечения их устойчивости в организме является важной задачей.

3) Целевая доставка: Целевая доставка комплексов металлов палладиевой группы к конкретным тканям или органам представляет собой сложную задачу.

Комплексы должны преодолевать различные биологические барьеры, такие как кишечник, кожа или кровоток, прежде чем достичь места действия. Разработка подходящих систем доставки, таких как наночастицы или конъюгаты, может помочь в преодолении этих барьеров.

4) Биоразлагаемость: Важно, чтобы комплексы металлов палладиевой группы были биоразлагаемыми, что означает, что они могут быть метаболизированы или выведены из организма. Если комплексы не выводятся должным образом, они могут накапливаться в тканях и вызывать долгосрочные побочные эффекты. Исследования метаболизма и токсикокинетики необходимы для оценки биоразлагаемости комплексов.

5) Взаимодействие с биомолекулами: Комплексы металлов палладиевой группы могут взаимодействовать с различными биомолекулами, такими как белки, нуклеиновые кислоты или клеточные мембраны. Эти взаимодействия могут влиять на биологическую активность комплексов и потенциально вызывать нежелательные побочные эффекты. Понимание механизмов взаимодействия на молекулярном уровне имеет решающее значение для оптимизации биологической активности и снижения токсичности.

6) Фармакокинетика: Фармакокинетика комплексов металлов палладиевой группы может отличаться от традиционных лекарственных средств. Исследования необходимы для понимания того, как комплексы поглощаются, распределяются, метаболизируются и выводятся из организма. Эти данные имеют решающее значение для определения дозировки, частоты введения и потенциальных взаимодействий с другими лекарствами.

1.4 Лиганд, используемый в работе

2-фенилпиридин (ppu) является органическим соединением, состоящим из пиридинового кольца, к которому присоединена фенильная группа. Он представляет собой бесцветную или желтую жидкость с характерным запахом. ppu широко используется в качестве лиганда в комплексной химии, особенно при создании комплексов переходных металлов. В качестве лиганда ppu обладает следующими характеристиками:

1) ppu является монодентатным лигандом, то есть он образует одну координационную связь с центральным атомом металла.

2) ppu является n-электронным донором, что означает, что он предоставляет свои электроны для заполнения орбиталей центрального металла. Это делает его особенно подходящим для формирования комплексов с ионами металлов, которые имеют дефицит электронов.

3) Атомы азота и углерода в ppu могут координироваться с центральным атомом металла, что обеспечивает гибкость в формировании различных геометрий комплексов. Присутствие фенильной группы в ppu вносит вклад в электронные свойства комплекса, влияя на его спектральные и фотофизические характеристики.

4) ppu-лиганд часто используется в комплексах с ионами переходных

металлов, таких как рутений, иридий, родий и палладий, и играет важную роль в катализе, оптоэлектронике и фотохимии.

Исследования показали, что комплекс $[\text{Ir}(\text{ppy})_2(\text{dtb-bpy})]\text{PF}_6$, где ppy представляет собой 2-фенилпиридин, а dtb-bpy является 4,4'-ди-*t*-бутил-2,2'-бипиридилем, проявляет значительную противогрибковую активность. Этот комплекс эффективно ингибирует рост различных видов грибов, включая *Candida albicans* и *Aspergillus niger*.

Механизм противогрибкового действия комплекса иридия с 2-фенилпиридином связан с его способностью нарушать целостность клеточной мембраны грибов и вызывать накопление реактивных форм кислорода внутри грибковых клеток, что приводит к их гибели. Потенциальная эффективность этого комплекса в качестве противогрибкового средства делает его многообещающим кандидатом для дальнейшего изучения и разработки новых методов лечения грибковых инфекций, особенно тех, которые вызываются резистентными к лекарствам штаммами.

Кроме того, комплекс $[\text{Ir}(\text{ppy})_2(\text{dtb-bpy})]\text{PF}_6$ и другие подобные соединения с 2-фенилпиридином также изучаются на предмет их применения в фотодинамической терапии и как потенциальные сенсоры кислорода. Многофункциональность этого лиганда делает его интересным объектом для исследований в различных областях науки, именно поэтому 2-фенилпиридин был выбран в качестве «якорного» лиганда.

1.5 ЯМР и УФ анализ

ЯМР-анализ (Ядерно-магнитный резонанс) — это метод, основанный на свойстве ядер атомов поглощать и переизлучать электромагнитное излучение в радиочастотном диапазоне. Этот метод широко используется в различных областях науки, включая химию, биологию и медицину. ЯМР-анализ позволяет получать информацию о структуре молекул, их динамике и взаимодействиях. Он может быть использован для идентификации и количественного определения различных атомов и молекул в образце, а также для изучения их структуры и динамики. В исследовании противогрибковой активности комплекса иридия ЯМР-анализ может быть использован для нескольких целей:

- 1) Идентификация и количественное определение компонентов комплекса иридия: ЯМР-спектроскопия позволяет определить присутствие и концентрацию различных атомов и молекул в комплексе, что может быть важно для понимания его структуры и механизмов действия.
- 2) Изучение структуры и динамики комплекса иридия: ЯМР-спектроскопия может быть использована для получения информации о структуре комплекса иридия, включая его геометрию, пространственную

конфигурацию и взаимодействие с другими молекулами. Это может помочь в понимании механизмов, посредством которых комплекс проявляет свою противогрибковую активность.

3) Оценка взаимодействия комплекса иридия с целевыми молекулами: ЯМР-спектроскопия может быть использована для изучения взаимодействия комплекса иридия с целевыми молекулами, такими как белки или нуклеиновые кислоты в грибковых клетках. Это может помочь в понимании механизмов действия комплекса и разработке более эффективных противогрибковых препаратов.

4) Мониторинг изменений в структуре и концентрации комплекса иридия во времени: ЯМР-спектроскопия может быть использована для отслеживания изменений в структуре и концентрации комплекса иридия во время экспериментов, что может помочь в понимании его стабильности и механизмов действия.

Таким образом, ЯМР-анализ может быть полезен в исследовании противогрибковой активности комплекса иридия, позволяя получить информацию о его структуре, взаимодействии с целевыми молекулами и механизмах действия. Это может способствовать разработке более эффективных и целевых противогрибковых препаратов на основе иридия.

УФ-анализ, или ультрафиолетовая спектроскопия, является методом анализа, основанным на измерении поглощения ультрафиолетового излучения молекулами. Он используется для определения структуры молекул, в частности, для идентификации присутствия определенных функциональных групп и для анализа степени чистоты вещества.

В исследовании противогрибковой активности комплекса иридия УФ-анализ может быть использован для определения структуры и идентификации присутствия определенных функциональных групп в молекуле комплекса. Это может помочь в понимании механизма действия комплекса и его взаимодействия с грибковыми клетками. Кроме того, УФ-анализ может быть использован для анализа степени чистоты комплекса иридия, что важно для обеспечения точности результатов исследования.

1.6 Гинофорт против *Candida Albicans*

Гинофорт (бутоконазола нитрат) является вагинальным кремом, который используется для лечения кандидозного вульвовагинита, вызванного грибом *Candida albicans*. *Candida albicans* является распространенным грибом, который обычно присутствует в влагалищной микрофлоре у 10-30% здоровых женщин в небольших количествах. Однако чрезмерный рост *C. albicans* может привести к вульвовагинальному кандидозу, вызывающему зуд, раздражение и выделения.

Бутоконазол, активный ингредиент Гинофорта, является производным имидазола и обладает фунгицидным действием. Он эффективен в уничтожении грибов *Candida*, включая *C. albicans*. Механизм его действия заключается в

блокировании образования эргостерола в клеточной мембране гриба. Эргостерол необходим для поддержания целостности клеточной мембраны, и его подавление увеличивает проницаемость мембраны, что в конечном итоге приводит к лизису (разрушению) клетки гриба. Гинофорт, как 2% вагинальный крем, применяется местно для лечения вульвовагинального кандидоза. Он эффективен в уничтожении *C. albicans* и других видов грибов рода *Candida*. При интравагинальном применении бутоконазол сохраняется на слизистой оболочке влагалища в течение 4-5 дней, обеспечивая длительное воздействие на грибок.

Клинические исследования показали, что Гинофорт эффективен в лечении вульвовагинального кандидоза, вызванного *C. albicans*. Он помогает уменьшить симптомы, такие как зуд, раздражение и выделения, и восстанавливает нормальную вагинальную микрофлору. В целом, Гинофорт является эффективным противогрибковым средством, используемым для лечения вульвовагинального кандидоза, вызванного *Candida albicans*. Он действует путем разрушения клеточной мембраны гриба и обеспечивает длительное облегчение симптомов, связанных с инфекцией.

1.7 Гинофорт, как противопоставление комплексу

Комплексы иридия и Гинофорт имеют разные механизмы действия, нацеленные на различные аспекты физиологии грибковых клеток. Гинофорт влияет на синтез стеролов и структуру мембраны, в то время как комплексы иридия нарушают целостность мембраны и вызывают окислительный стресс.

Оба подхода показали эффективность *in vitro* в борьбе с *Candida albicans*. Выбор подходящего препарата зависит от конкретных обстоятельств и особенностей пациента. Гинофорт, как фармацевтический препарат, имеет преимущество в удобстве применения и контролируемом высвобождении активного вещества. Комплексы иридия, как перспективные кандидаты на роль противогрибковых агентов, могут предложить новые механизмы действия и помочь в борьбе с резистентными штаммами. Дальнейшие исследования и клинические испытания необходимы для более подробного сравнения эффективности и безопасности гинофорта и комплексов иридия в лечении грибковых инфекций, вызванных *Candida albicans*.

1.8 Механизмы реакций

Термин циклометаллирование предложен в работе в ходе изучения взаимодействия двухвалентного палладия с азобензолами. Впоследствии, так стали называть реакции, в ходе которых образуются связи между металлом и углеродом с замыканием цикла. Цикл замыкается через гетероатом, в роли которого может выступать практически любой донорный атом (N, O, P, S и т.п.).

Реакции циклометаллирования в подавляющем большинстве случаев идут медленно. Можно выделить две основные стадии процесса: на первой происходит относительно быстрое вхождение лиганда через гетероатом во внутреннюю координационную сферу металла. Далее идет медленный процесс образования ковалентной связи М-С и металлоцикла. Эта стадия в зависимости от электронной конфигурации металла и природы связи С-Н (в частности, гибридизации атома углерода) может проходить тремя разными путями. Если ион металла электрондефицитен (Pd^{2+} , Ir^{3+}), и металлируется ароматическое кольцо, то имеет место электрофильное ароматическое замещение.

Механизм присоединения лиганда 2-фенилпиридина (ppy) к тригидрату трихлориду иридия ($IrCl_3 \cdot 3H_2O$) включает в себя несколько этапов, которые приводят к образованию иридиевого комплекса. Ниже представлен общий обзор этого процесса:

1) Гидратация и диссоциация: На первом этапе тригидрат трихлорид иридия гидратируется, образуя гидратный ион $[Ir(H_2O)_6]^{3+}$. Затем этот гидратный ион диссоциирует, образуя ион иридия $[Ir(H_2O)_5Cl]^{2+}$ и ион Cl^- .

2) Присоединение лиганда: На следующем этапе лиганд 2-фенилпиридин (ppy) присоединяется к иону иридия. Атом азота в ppy действует как донорный атом, образуя координационную связь с иридием. Это приводит к образованию комплекса $[Ir(ppy)(H_2O)_5Cl]^+$.

3) Диссоциация и замена: Комплекс $[Ir(ppy)(H_2O)_5Cl]^+$ далее диссоциирует, высвобождая воду и ион Cl^- , и образует новый комплекс $[Ir(ppy)_2(H_2O)_3]^{2+}$. В этом шаге происходит замена водных лигандов на лиганды ppy.

4) Окисление и восстановление: В некоторых случаях может происходить окисление иридия с образованием иона $[Ir(ppy)_2(H_2O)_3]^{3+}$. Это окисление может быть вызвано присутствием окислителей или изменением условий реакции.

5) Дегидратация и образование конечного комплекса: На заключительном этапе происходит дегидратация комплекса $[Ir(ppy)_2(H_2O)_3]^{2+}$ или $[Ir(ppy)_2(H_2O)_3]^{3+}$, что приводит к удалению водных молекул и образованию конечного иридиевого комплекса с лигандами ppy, такого как $[Ir(ppy)_2Cl]$ или $[Ir(ppy)_3]$.

Важно отметить, что конкретные условия реакции, такие как растворитель, температура и время, могут влиять на эффективность и скорость присоединения лиганда ppy к тригидрату трихлориду иридия.

2. МАТЕРИАЛЫ, ОБЪЕКТ И МЕТОДИКИ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Объект исследования

Объектом исследования является штамм *Candida Albicans* включая чувствительный штамм CA5314 и устойчивый к противогрибковым антибиотикам штамм CA23(рис 1.). Хранение и перевозка штаммов осуществлялась в соответствии с законодательством в бактериально-эпидемиологической области («О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения») и нормами СанПина, согласно статье 27 «Объекты санитарно-эпидемиологической экспертизы».



Рисунок 1 – Штамм CA23

2.2 Материалы и оборудование

В качестве исходных реагентов использовали коммерчески доступные химические препараты, такие как: $\text{IrCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (рис 2.) – тригидрат трихлорида иридия (III),



Рисунок 2 – тригидрат трихлорида иридия

В качестве лиганда: 2-фенилпиридин (ppu) и (рис.3). Данные реагенты были доставлены из г. Астана, привезённые научным руководителем Рафиковой Хадичахан Сабиржановной.

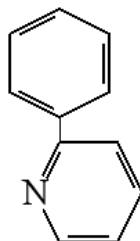


Рисунок 3 – 2-фенилпиридин

Для выполнения эксперимента в лаборатории используют необходимую лабораторную посуду: конические колбы, мерные стаканы, пробирки, пипетки, чашки Петри и т.д. Материалы, используемые при синтезе циклометаллированных комплексов (далее: ЦМК) иридия с 2-арилбензимидазолами.

В качестве питательной среды была использована plate count agar (HIMEDIA M091) в соответствии с рисунком 4.



Рисунок 4 – HIMEDIA M091

Бактериологический субстрат, используемый для определения общего количества бактерий в образце. Не является селективной средой. Универсальная среда, предназначенная для посева аэробных бактерий, подходящая для посева *S. Albicans*. В состав среды входит: гидролизат казеина, дрожжевой экстракт, глюкоза, агар-агар [24].

Для эксперимента используются следующие оборудования и приборы:

- магнитная мешалка с подогревом. Применяется для подогрева питательной среды;
- автоклав. Нужен для стерилизации лабораторной посуды и питательных сред как видно на рисунке 5;



Рисунок 5 – Лабораторная посуда и питательные среды внутри автоклава

- дозатор. Используется для разведения навески пробы;
- Микробная петля. Применяется для посева микроорганизмов на плотную питательную среду, предоставляется в специальном наборе для посева *Candida Albicans*.
- ламинарный бокс. Необходим для посева на питательную. В него нагнетается стерильный воздух, проходящий через бактериальные фильтры;
- термостат. Создает и поддерживает во всей камере выбранный температурный режим и тем самым способствует росту и развитию микроорганизмов.

Крем гинофорт - однородный, от белого до белого с серым оттенком цвета, свободный от посторонних частиц и без видимого расслоения. Бутоконазол, производное имидазола. Обладает фунгицидной активностью *in vivo* в отношении грибов рода *Candida*, *Trichophyton*, *Microsporum*, *Epidermophyton*. Используется для экспериментальной части на противогрибковую активность.



Рисунок 6 – гинофорт

3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

3.1 Синтез комплекса иридия

Синтетическая работа состоит из отработки известного способа Ноямы получения циклометаллированных комплексов иридия(III) на примере хорошо изученного комплекса $[\text{Ir}(\text{ppy})_2\text{Cl}]_2$ ($\text{ppy} = 2\text{-фенилпиридин}$)(рис 4.)

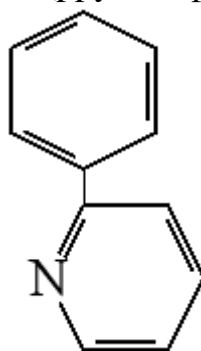


Рисунок 7 - 2-фенилпиридин

Синтез $[\text{Ir}(\text{ppy})_2\text{Cl}]_2$

Получение любых комплексов иридия(III) сопряжено с рядом трудностей: высокой инертностью иона Ir^{3+} , а также легкостью восстановления $\text{Ir}(\text{III})$ до свободного металла [31]. В связи с этим, при синтезе ЦМК очень важно грамотно выбирать металлсодержащий прекурсор и условия реакции. Для этого необходимо в первую очередь иметь представление о возможном механизме реакции циклометаллирования.

$\text{IrCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (199.7 мг, 0.57 ммоль), 2-фенилпиридин (0.4 мл, 434.4 мг, 2.8 ммоль), смесь 2-имидозол/вода (20 мл, 3:1 по объему) кипятили 23 ч, охлаждали на ледяной бане, отфильтровывали лимонно-желтый осадок, промывали этанолом. Растворяли в 40 мл хлористого метилена, отфильтровывали небольшое количество осадка, добавляли 10 мл толуола и 5 мл гексана. Упаривали смесь вдвое и оставляли на ночь. Выход продукта составил 60%.

Синтез ЦМК иридия(III), в основном, осуществляется по нижеследующей схеме(рис 5.)

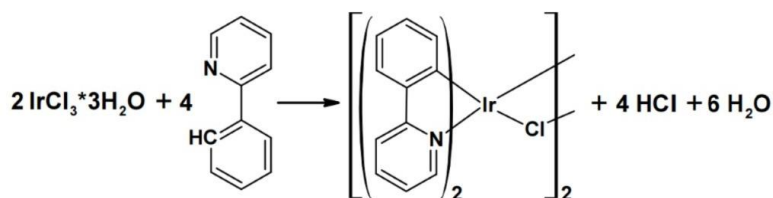


рис 5. Метод Ноямы

Из подходящего соединения иридия получают нейтральный димерный ЦМК с мостиковыми атомами хлора $[\text{Ir}(\text{C}^{\wedge}\text{N})_2(\mu\text{-Cl})]_2$. Димеры имеют постоянный состав, устойчивы на воздухе, но довольно плохо растворяются в большинстве органических растворителей. Поэтому, как правило, в

современных работах их тщательно не характеризуют и используют в дальнейших превращениях без дополнительной очистки.

Соединения иридия(III) обладают крайне высокой инертностью. Вполне вероятно, что низкие выходы циклометаллированных комплексов связаны с этим фактом. Комплексные соединения иридия(I) более реакционноспособные, и можно ожидать менее жестких условий протекания ЦМ, а также более высоких выходов. Наиболее распространены в качестве металлирующих агентов комплексы иридия(I) с олефинами и диенами: $[\text{Ir}(\text{C}_2\text{H}_4)_2\text{Cl}]_2$, $[\text{Ir}(\text{COE})_2\text{Cl}]_2$, $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ (COE – циклооктен, COD – 1,5-циклооктадиен. В основном, их применяют для реакций с P,C-донорными лигандами.

В ходе эксперимента было получено 15 мл вещества и расфасовано в 6 пробирок для дальнейшего эксперимента на противогрибковую активность. Были получены разные концентрации, путем перемешивая с диметилсульфоксидом (далее ДМСО), для более подробного анализа, представленные в таблице 1.

Таблица 1 – концентрация $[\text{Ir}(\text{ppy})_2\text{Cl}]_2$

Количество $[\text{Ir}(\text{ppy})_2\text{Cl}]_2$, (мл)	Концентрация, (%)
3	100
2,25	75
1,5	50
0,75	25
0,3	10
0 (контроль)	0

3.2 ЯМР и УФ анализы

По данным рисунка 6 пик был обнаружен химический сдвиг на значении 121.85., что соответствует нормам.

В ЦМК иридия(III) (d6 ион) связь металла с углеродом ароматического кольца оказывает сильное воздействие 47 на распределение электронной плотности в C^N лиганде. Таким образом, изменение положения линий (C^N) лиганда в спектре 1H ЯМР однозначно свидетельствует об образовании ЦМК Ir(III).

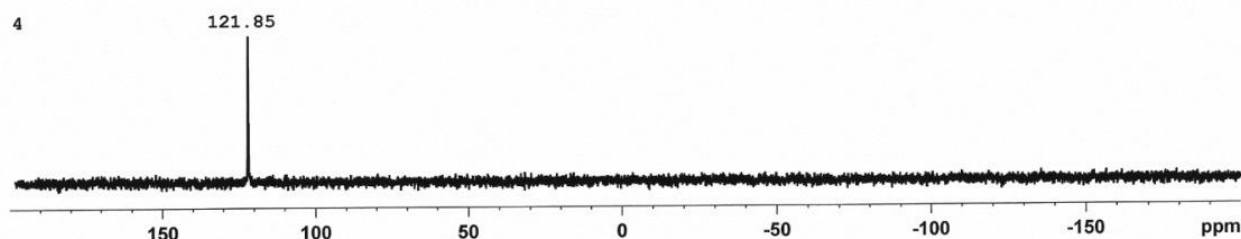


Рисунок 8 – ЯМР анализ для комплекса [Ir(ppu)2Cl]2

Спектральные профили трех комплексов практически повторяют друг друга (рис. 7). Все соединения представленной серии обладают близкими значениями МКП в УФ диапазоне. В длинноволновой же области спектра (> 517 нм) комплекс III демонстрирует приблизительно в 1.5 раза более интенсивное поглощение света, чем его аналоги по серии, обладающие в пределах погрешности одинаковыми МКП на том же участке длин волн.

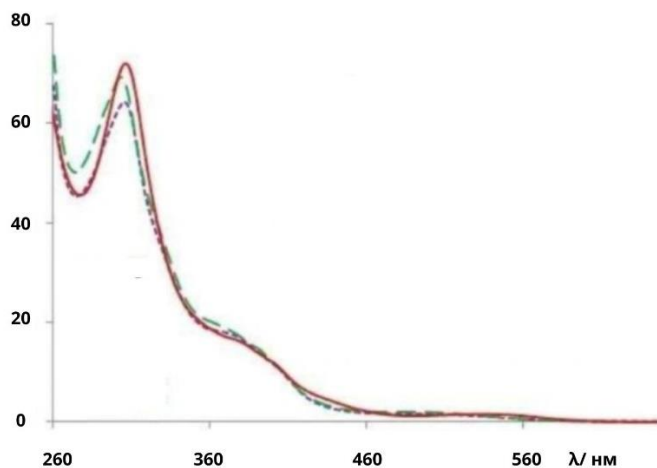


Рисунок 9 – УФ анализ, пробирки с концентрацией 75%, 50%, 25% включительно. (примечание: 1-красный, 2-зелёный, 3-синий)

3.3 Исследование противогрибковой активности

Эксперимент заключался во внесении в образцы с выросшей колонией *Candida Albicans* полученных циклометаллических комплексов иридия с целью изучения противогрибковой активности. Соответственно выполнили подсчет микроорганизмов и изучили их культуральные свойства 24 часа после добавления комплекса.

Для тестирования антимикробной активности использовали диск-диффузионный метод. На поверхность агаризованной среды вносили 0,5 мкл суспензии исследуемых микроорганизмов (~10⁶ КОЕ), затем помещали бумажные диски, пропитанные водным раствором комплексного соединения ($c = 1 \times 10^{-3}$ моль/дм³). После инкубирования при 37 °С в течение 24 ч наблюдали зоны ингибирования. Эффект ингибирования сравнивали с эффектом противогрибкового препарата гинофорта.

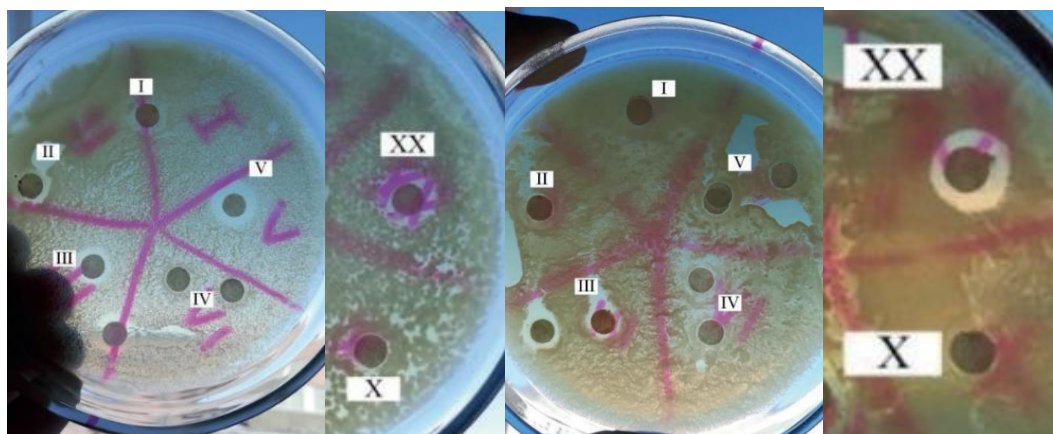


Рисунок 10 – SC5314 и CA23

По итогам эксперимента видно, что наиболее ингибируемый эффект ярко выражен у CA23. Результаты скрининга показали, что более выраженная активность всех комплексов проявилась против грибов *Aspergillus niger*. Для биядерного комплекса иридия (комплекс I, концентрация 100%), диаметр зон ингибирования меньше, чем для комплекса 2. Для лунки XX1 и лунки XX2 была использована смесь комплекса иридия и гинофортом, что показало лучший результат. Комплексы иридия и Гинофорт имеют разные механизмы действия, нацеленные на различные аспекты физиологии грибковых клеток. Гинофорт влияет на синтез стеролов и структуру мембраны, в то время как комплексы иридия нарушают целостность мембраны и вызывают окислительный стресс.

Для оценки фунгицидного эффекта комбинации комплекса и гинофорта на лекарственно-устойчивый *C. albicans* была построена 24х часовая зависимость от концентрации кривая времени уничтожения. Результаты показали, что комплекса не оказывал фунгицидного действия только на лекарственно-устойчивые *C. albicans*, а гинофорт проявлял только фунгицидный эффект в

течение 24х ч, который ослаблялся с течением времени. Только когда два препарата применялись в комбинации, они показали сильный фунгицидный эффект, все комбинированные группы по-прежнему демонстрировали сильную фунгицидную активность после 72 часов обработки. Эти результаты показали, что комплекс в сочетании с гинофортом напрямую убивал *C. Albicans*.

1	FLC	3.41	> 100	-	-
2	Ir1	> 100	> 100	-	-
3	Ir1 + FLC	> 100	10.14	-	0.10
4	Ir2	> 100	> 100	-	-
5	Ir2 + FLC	> 100	2.09	-	0.02
6	Ir3	> 100	> 100	-	-
7	Ir3 + FLC	> 100	10.96	-	0.11

Рисунок 11 – кривая времени уничтожения

Комплекс в сочетании с гинофортом ингибируют образование биопленки *C. albicans*. Образование биопленки является основным фактором вирулентности *C. albicans*. Фактически, плотно организованное сообщество грибковых клеток чрезвычайно трудно искоренить, что является основной причиной резистентности к обычно используемым противогрибковым препаратам. По этой причине был выбран комплекс в сочетании с гинофортом для ингибирования образования биопленки. Результаты показали, что комплекс сам по себе не может ингибировать образование биопленки *C. albicans*, тогда как гинофорт оказывает определенное ингибирующее действие на образование биопленки. Однако при совместном применении двух препаратов образование биопленок более явно ингибировалось.

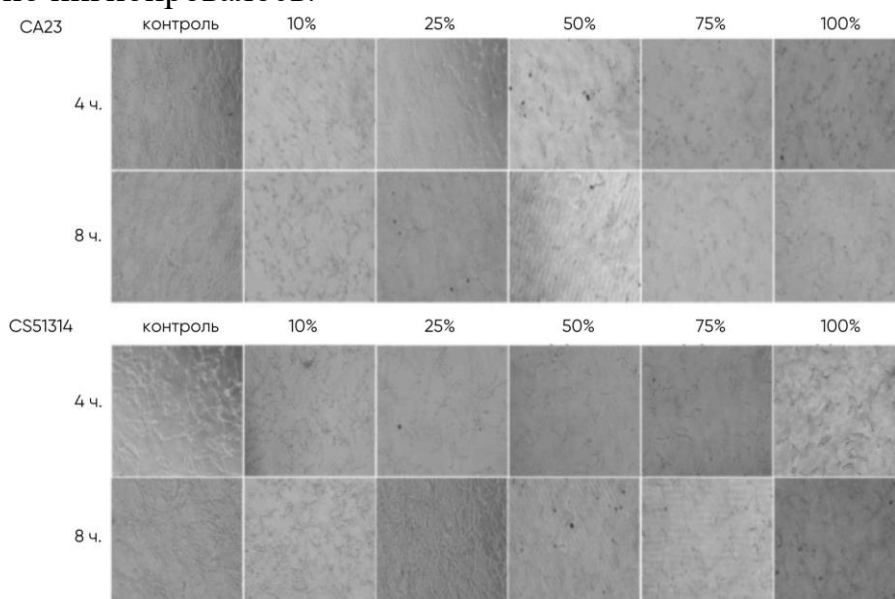


Рисунок 12 – Морфологическая трансформация групп

В комплексы был добавлен 1 мл гинофорта. Влияние комбинации комплекса и гинофорта на морфологическую трансформацию гиф. (А) Жидкая среда, (Б) СД + 10% ФБС (20 ×). *S. albicans* SC5314 инкубировали с комплексом + 1 мл гинофорта при 37°C в течение 4 или 8 часов, а мицелий разных групп наблюдали под микроскопом на предмет роста и фотографировали.

Комплекс в сочетании с гинофортом ингибируют образование гиф *S. Albicans*. Когда *S. albicans* перешел из состояния дрожжей в состояние гиф, его вирулентность изменилась, что и было основной причиной его заболевания. С этой целью было оценено влияние комбинации комплекса и гинофорта на морфологическую трансформацию гиф лекарственно-устойчивого *S. albicans* посредством экспериментов по образованию гиф. Результаты показали (Рисунки 4А, Б), что устойчивый к лекарствам штамм сформировал сложные, удлиненные и спиральные гифы после 8 часов культивирования. После обработки гинофортом он в определенной степени ингибировал рост мицелия через 4 часа, но не мог ингибировать образование сложного мицелия через 8 часов. Однако сам по себе комплекс не ингибировал образование гиф. В отличие от гинофорта, комбинация комплекса и гинофорта ингибировала образование гиф дозозависимым образом. Эти результаты показали, что совместное применение двух препаратов снижает образование гиф лекарственно-устойчивого *S. albicans* и его вирулентность.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ И ВЫВОДЫ

Таким образом, была оценена противогрибковая активность циклометаллированного комплекса иридия(III) и гинофорта против *C. albicans*. Серийные соединения в сочетании с гинофортом обладают более выраженной противогрибковой активностью в отношении *C. albicans*, при этом комплекс и гинофорт в сочетании обладают значительной противогрибковой активностью в отношении устойчивых к лекарственным средствам и чувствительных штаммов *C. albicans* *in vitro*. Комбинация двух препаратов может ингибировать кривую роста во времени и напрямую уничтожать *C. albicans*; он также ингибирует образование биопленки и гифы. Подводя итог, можно сказать, что комбинация комплекса и гинофорта может убить устойчивый к лекарствам *C. albicans*, вероятно, повреждая митохондрии. Ожидается, что это станет эффективной стратегией решения проблемы клинической резистентности *C. albicans* и оптимизации плана лечения клинической грибковой инфекции.

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Berman, J., and Hadany, L. (2012). Does stress induce (para)sex? Implications for *Candida albicans* evolution. *Trends Genet.* <http://dx.doi.org/10.1016/j.tig.2012.01.004>.
- 2 Zhang, L., et al. (2022). Recent Advances in Iridium(III) Complexes as Anticancer Agents.
- 3 Lu, L., Liu, L.J., Chao, W.c. et al. Identification of an iridium(III) complex with antibacterial and antitumor activity. *Sci Rep*5, 14544 (2015)
- 4 Directionally In-Situ Self-Assembled Iridium (III)-Polyimine Complex-Encapsulated Metal-Organic Framework 2D Nanosheet Electrode to Boost Electrochemiluminescence Sensing Hongjie Qiab, Zhixin Wanga, Haiyin Liac, and Feng Lia, (2023)
- 5 1,10-Phenanthroline: A versatile building block for the construction of ligands for various purposes. Dr. Gao, (2022)
6. A. Hagfeldt, G. Boschloo, L. Sun, L. Kloo, H. Pettersson, Dye-sensitized solar cells, *Chem. Rev.*, 2010, V. 110, P. 6595-6663.
7. Yella A., Lee H.-W., Tsao H.N., Yi C., Chadrian A.K., Nazeeruddin M.K., Diau E.W.- G., Yeh C.-Y., Zakeeruddin S.M., Grätzel M. Porphyrin-sensitized solar cells with cobalt (II/III)-based redox electrolyte exceed 12 percent efficiency // *Science*. 2011. V.334. P.629-634.
8. Lee J.-K., Yang M. Progress in light harvesting and charge injection of dye-sensitized solar cells // *Mater. Sci. Engin. B*. 2011. V.176. P.1142-1160.
9. Yum J.-H., Baranoff E., Wenger S., Nazeeruddin M.K., Grätzel M. Panchromatic engineering for dye-sensitized solar cells // *Energy Environ. Sci*. 2011. V.4. P.842-857.
10. Nazeeruddin, M. K.; Pechy, P.; Grätzel, M. Efficient panchromatic sensitization of nanocrystalline TiO₂ films by a black dye based on a trithiocyanato-ruthenium complex, *Chem. Commun.* 1997, P. 1705-1706.
11. Wang, P.; Zakeeruddin, S. M.; Humphry-baker, R.; Moser, J. E.; Grätzel, M. Molecular Scale Interface Engineering of TiO₂ Nanocrystals: Improve the Efficiency and Stability of Dye-Sensitized Solar Cells *Adv. Mater. (Weinheim, Ger.)* 2003, V. 15, P. 2101-2104.
12. Hara, K.; Sugihara, H.; Tachibana, Y.; Islam, A.; Yanagida, M.; Sayama, K.; Arakawa, H.; Fujihashi, G.; Horiguchi, T.; Kinoshita, T. Dye-Sensitized Nanocrystalline TiO₂ Solar Cells Based on Ruthenium(II) Phenanthroline Complex Photosensitizers *Langmuir* 2001, V. 17, P. 5992-5999.
13. Klein, C.; Nazeeruddin, M. K.; Liska, P.; Di Censo, D.; Hirata, N.; Palomares, E.; Durrant, J. R.; Grätzel, M. Engineering of a Novel Ruthenium Sensitizer and Its Application 107 in Dye-Sensitized Solar Cells for Conversion of Sunlight into Electricity *Inorg. Chem.* 2005, V. 44, P. 178-180.
14. Wang, P.; Zakeeruddin, S. M.; Moser, J. E.; Humphry-Baker, R.; Comte, P.; Aranyos, V.; Hagfeldt, A.; Nazeeruddin, M. K.; Grätzel, M. Stable New Sensitizer with

Improved Light Harvesting for Nanocrystalline Dye-Sensitized Solar Cells *Adv. Mater.* 2004, V. 16, P. 1806-1811.

15. Wang, P.; Klein, C.; Humphry-Baker, R.; Zakeeruddin, S. M.; Grätzel, M. A High Molar Extinction Coefficient Sensitizer for Stable Dye-Sensitized Solar Cells *J. Am. Chem. Soc.* 2005, V. 127, P. 808-809.

16. Jang, S. R.; Yum, J. H.; Klein, C.; Kim, K. J.; Wagner, P.; Officer, D.; Grätzel, M.; Nazeeruddin, M. K. High Molar Extinction Coefficient Ruthenium Sensitizers for Thin Film Dye-Sensitized Solar Cells *J. Phys. Chem. C* 2009, V. 113, P. 1998-2003.

17. Kuang, D.; Ito, S.; Wenger, B.; Klein, C.; Moser, J.-E.; Humphry-Baker, R.; Zakeeruddin, S. M.; Grätzel, M. High Molar Extinction Coefficient Heteroleptic Ruthenium Complexes for Thin Film Dye-Sensitized Solar Cells *J. Am. Chem. Soc.* 2006, V. 128, P. 4146-4154.

18. Nazeeruddin, M. K.; Wang, Q.; Cevey, L.; Aranyos, V.; Liska, P.; Figgemeier, E.; Klein, C.; Hirata, N.; Koops, S.; Haque, S. A.; Durrant, J. R.; Hagfeldt, A.; Lever, A. B. P.; Grätzel, M. DFT-INDO/S Modeling of New High Molar Extinction Coefficient Charge Transfer Sensitizers for Solar Cell Applications *Inorg. Chem.* 2006, V. 45, P. 787-797.

19. M.K. Nazeeruddin, A. Kay, M. Grätzel Conversion of light to electricity by *cis*-bis(2,2'-bipyridyl-4,4'-dicarboxylate)ruthenium(II) charge-transfer sensitizers (X = Cl⁻, Br⁻, I⁻, CN⁻, SCN⁻) on nanocrystalline TiO₂ electrodes, *J. Am. Chem. Soc.*, 1993, V. 115, P. 6382-6390.

20. Arakawa, H.; Yamaguchi, T.; Agatsuma, S.; Takanori, S.; Koishi, Y. Proceedings of the 23rd European PhotoVoltaic Solar Energy Conference, Valencia, Spain; 2008 (цит. по 132).

21. Bessho, T.; Yoneda, E.; Yum, J. H.; Guglielmi, M.; Tavernelli, I.; Imai, H.; Rothlisberger, U.; Nazeeruddin, M. K.; Grätzel, M. New Paradigm in Molecular Engineering of Sensitizers for Solar Cell Applications *J. Am. Chem. Soc.* 2009, V. 131, P. 5930-5934.

22. P. Pechy, F.P. Rotzinger, M.K. Nazeeruddin, O. Kohle, S.M. Zakeeruddin, R. Humphry Baker, M. Grätzel, Preparation of phosphonated polypyridyl ligands to anchor transition metal complexes on oxide surfaces: application for the conversion of light to electricity with nanocrystalline TiO₂ films, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, 1995, P. 65-66. 108

23. Wadman, S. H.; Kroon, J. M.; Bakker, K.; Lutz, M.; Spek, A. L.; van Klink, G. P. M.; van Koten, G. Cyclometalated ruthenium complexes for sensitizing nanocrystalline TiO₂ solar cells *Chem. Commun.* 2007, P. 1907-1909.

24. Choi, H.; Baik, C.; Kim, S.; Kang, M. S.; Xu, X.; Kang, H. S.; Kang, S. O.; Ko, J.; Nazeeruddin, M. K.; Grätzel, M. Molecular engineering of hybrid sensitizers incorporating an organic antenna into ruthenium complex and their application in solar cells *New J. Chem.* 2008, V. 32, P. 2233-2237.

25. Karthikeyan, C. S.; Wietasch, H.; Thelakkat, M. Highly Efficient Solid-State Dye Sensitized TiO₂ Solar Cells Using Donor-Antenna Dyes Capable of Multistep Charge Transfer Cascades *Adv. Mater. (Weinheim, Ger.)* 2007, V. 19, P. 1091-1095.

26. S.H. Wadman, Organoruthenium complexes for solar energy harvesting, Proefschrift van de graad van doctor aan de Universiteit Utrecht, 2008, 266 p.
27. E. Baranoff, J.-H. Yum, M. Grätzel, M.K. Nazeeruddin, Cyclometalated iridium complexes for conversion of light into electricity and electricity into light, *J. Organomet. Chem.*, 2009, V. 694, p. 2661-2670.
28. E.I. Mayo, K. Kilsa, T. Tirrell, P.J. Djurovich, H.B. Gray, Cyclometalated iridium(III)-sensitized titanium dioxide solar cells, *Photochem. Photobiol. Sci.*, 2006, V. 5, P. 871- 873.
29. C. Teng, X. Yang, S. Li, M. Cheng, A. Hagfeldt, L. Wu, L. Sun, Tuning the HOMO energy levels of organic dyes for dye-sensitized solar cells based on Br⁻/Br₃⁻ electrolytes, *Chem. Eur. J.*, 2010, V. 16, P. 13127-13138.
30. E. Baranoff, J.-H. Yum, I. Jung, R. Vulcano, M. Grätzel, M.K. Nazeeruddin, Cyclometalated iridium complexes as sensitizers for dye-sensitized solar cells, *Chem. Asian J.*, 2010, V. 5, P. 496-499.
31. Y.-J. Yuan, J.-Y. Zhang, Z.-T. Yu, J.-Y. Feng, W.-J. Luo, J.-H. Ye, Z.-G. Zou, Impact of ligand modification on hydrogen photogeneration and light-harvesting applications using cyclometalated iridium complexes, *Inorg. Chem.* 2012, V. 51, P. 4123–4133.
32. C. Dragonetti, A. Valore, A. Colombo, S. Righetto, V. Trifiletti, Simple novel cyclometallated iridium complexes for potential application in dye-sensitized solar cells, *Inorg. Chim. Acta* 2012, V. 388, P. 163–167.
33. Y. Shinpuku, F. Inui, M. Nakai, Y. Nakabayashi, Synthesis and characterization of novel cyclometalated iridium(III) complexes for nanocrystalline TiO₂-based dye-sensitized solar cells, *J. Photochem. Photobiol. A: Chemistry*, 2011, V. 222, P. 203–209. 109
34. Z. Ning, Q. Zhang, W. Wu, H. Tian, Novel iridium complex with carboxyl pyridyl ligand for dye-sensitized solar cells: high fluorescence intensity, high electron injection efficiency?, *J. Organomet. Chem.*, 2009, V. 694, P. 2705-2711.
35. K. Hasan, E. Zysman-Colman, Panchromic cationic iridium(III) complexes, *Inorg. Chem.* 2012, V. 51, P. 12560-12564.
36. S. Takizawa, C. Perez-Bolivar, P. Anzenbacher, S. Murata, Cationic iridium complexes coordinated with coumarin dyes – sensitizers for visible-light-driven hydrogen generation, *Eur. J. Inorg. Chem.* 2012, P. 3975-3979.
37. K. Hasan, E. Zysman-Colman, The effect of aryl substitution on the properties of a series of highly absorptive cationic iridium(III) complexes bearing ancillary bis(arylimino)acenaphthene ligands, *Eur. J. Inorg. Chem.* 2013, P. 4421-4429.
38. D.R. Whang, K. Sakai, S.Y. Park, High efficient catalytic water reduction with robust iridium(III) photosensitizers containing arylsilyl substituents, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2013, V. 52, P. 11612-11615.
39. L. Donato, C.E. McCusker, F.N. Castellano, E. Zysman-Colman, Mono- and dinuclear cationic iridium(III) complexes bearing a 2,5-dipyridylpyrazine (2,5-dpp) ligand, *Inorg. Chem.* 2013, V. 52, P. 8495-8504.
40. V. Bulovic, G. Gu, P.E. Burrows, S.R. Forrest, M.E. Thompson, Transparent lightemitting devices, *Nature*, 1996, V. 380, P. 29.

НЕКОММЕРЧЕСКОЕ АКЦИОНЕРНОЕ ОБЩЕСТВО «КАЗАХСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ТЕХНИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ имени К.И.САТПАЕВА»

РЕЦЕНЗИЯ

На Дипломную работу

(наименование вида работы)

Искаковой Надежды Владимировны

(Ф.И.О. обучающегося)

6B05101 «Химическая и биохимическая инженерия»

(Шифр и наименование ОП)

На тему: Изучение антибактериальных свойств иридия

ЗАМЕЧАНИЯ К РАБОТЕ

Дипломная работа состоит из введения, 3 разделов, заключения, списка использованной литературы из 40 источников и выполнена на 30 страницах машинописного текста. Работа представляет собой исследование и изучение антибактериальных свойств комплексов иридия.

Автор продемонстрировал понимание целей и задач дипломной работы, показал хорошую теоритическую подготовку.

В работе был проведён эксперимент с созданием комплекса иридия с лигандом 2-фенилпиридином, а также эксперимент на противогрибковую активность против двух штаммов Candida Albicans. Рассмотрены перспективы использования иридия как противогрибковым веществом в медицине против кандидоза.

Дипломная работа хорошо структурирована, разделы работы логически связаны между собой, материал изложен последовательно.

Дипломная работа на тему "Изучение антибактериальных свойств комплексов иридия" может иметь практическое значение. Работа также отличается качественным исследованием, так как в работе представлены готовые ЯМР и УФ спектры, антибактериальная часть представлена в виде экспериментов над двумя штаммами Candida Albicans.

Оценка работы

Дипломная работа на тему «Изучение антибактериальных свойств комплексов иридия» выполненная Искаковой Надеждой Владимировной оценивается на 95 балла (А), а автор заслуживает присуждения степени бакалавр естествознания по ОП 6B05101 – «Химическая и биохимическая инженерия».

Рецензент

Кафедра Биотехнологии КазНУ

Им. Аль-Фараби, к.х.н., профессор

(должность, ученое звание)

Искакова Наттильям Рустембековна



2024 г.

ОТЗЫВ

НАУЧНОГО РУКОВОДИТЕЛЯ

На Дипломную работу

(наименование вида работы)

Искаковой Надежды Владимировны

(Ф.И.О. обучающегося)

6B05101 «Химическая и биохимическая инженерия»

(шифр и наименование ОП)

Тема: Изучение антибактериальных свойств комплекса иридия

Цель работы: изучить антиоксидантные свойства родия для дальнейшего применения его комплексов в бистехнологии как антиокислителей. Перед студентом были поставлены следующие задачи:

- рассмотреть возможности определения антибактериальных свойств на примере иридиевого комплекса;
- проанализировать и систематизировать уже имеющиеся данные об антибактериальных свойствах родия;
- синтезировать иридиевый комплекс с лигандом 2-фенилпиридина;
- получить ЯМР спектроскопию и УФ анализ по полученному комплексу;
- провести экспериментальную часть над *Candida Albicans*;
- оценить возможные перспективы применения иридиевых комплексов в качестве противогрибковых средств.

В процессе выполнения дипломной работы студент выполнил все задачи на профессиональном уровне и отлично справился с поставленными задачами. В ходе работы обучающийся проявил самостоятельность, аналитические и креативные способности и показала знания по дисциплинам в рамках ОП 6B05101 «Химическая и биохимическая инженерия».

Студент Искакова Надежда Владимировна выполнила работу в соответствии со стандартами и заслуживает оценки «отлично» (94 баллов, А).



Научный руководитель
Доктор Ph.D., ассоц. проф.
(должность, уч. степень, звание)

Рафикова
(подпись)

Рафикова Хадичахан Сабиржановна

2024 г.



Метаданные

Название

Исследование антибактериальных свойств комплексов иридия

Автор

Искакова Надежда Владимировна

Научный руководитель / Эксперт






Хадичахан Рафикова

Подразделение

ИГИНГД

Тревога

В этом разделе вы найдете информацию, касающуюся текстовых искажений. Эти искажения в тексте могут говорить о ВОЗМОЖНЫХ манипуляциях в тексте. Искажения в тексте могут носить преднамеренный характер, но чаще, характер технических ошибок при конвертации документа и его сохранении, поэтому мы рекомендуем вам подходить к анализу этого модуля со всей долей ответственности. В случае возникновения вопросов, просим обращаться в нашу службу поддержки.

Замена букв		2
Интервалы		0
Микропробелы		2
Белые знаки		0
Парафразы (SmartMarks)		2

Объем найденных подобиий

КП-ия определяют, какой процент текста по отношению к общему объему текста был найден в различных источниках.. Обратите внимание!Высокие значения коэффициентов не означают плагиат. Отчет должен быть проанализирован экспертом.



КП1

25

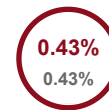
Длина фразы для коэффициента подобия 2



КП2

4393

Количество слов



KC

23891

Количество символов

Подобия по списку источников

Ниже представлен список источников. В этом списке представлены источники из различных баз данных. Цвет текста означает в каком источнике он был найден. Эти источники и значения Коэффициента Подобия не отражают прямого плагиата. Необходимо открыть каждый источник и проанализировать содержание и правильность оформления источника.

10 самых длинных фраз

Цвет текста

ПОРЯДКОВЫЙ НОМЕР	НАЗВАНИЕ И АДРЕС ИСТОЧНИКА URL (НАЗВАНИЕ БАЗЫ)	КОЛИЧЕСТВО ИДЕНТИЧНЫХ СЛОВ (ФРАГМЕНТОВ)	
1	2022-БАК-Жаубасар М.docx 5/27/2022 Satbayev University (ИГИНГД)	37	0.84 %
2	Corpus analysis of the specifics of the interpretation of color designations in the English and Russian linguocultures.docx 6/1/2022 Kostanai State University A.Baitursynov (Кафедра иностранной филологии)	8	0.18 %

3	Corpus analysis of the specifics of the interpretation of color designations in the English and Russian linguocultures.docx 6/1/2022 Kostanai State University A.Baitursynov (Кафедра иностранной филологии)	7	0.16 %
4	Corpus analysis of the specifics of the interpretation of color designations in the English and Russian linguocultures.docx 6/1/2022 Kostanai State University A.Baitursynov (Кафедра иностранной филологии)	7	0.16 %
5	Artistic means of expressing irony in the novel by W. Thackeray.docx 5/31/2022 Kostanai State University A.Baitursynov (Кафедра иностранной филологии)	6	0.14 %
6	Artistic means of expressing irony in the novel by W. Thackeray.docx 5/31/2022 Kostanai State University A.Baitursynov (Кафедра иностранной филологии)	6	0.14 %
7	Corpus analysis of the specifics of the interpretation of color designations in the English and Russian linguocultures.docx 6/1/2022 Kostanai State University A.Baitursynov (Кафедра иностранной филологии)	6	0.14 %
8	Artistic means of expressing irony in the novel by W. Thackeray.docx 5/31/2022 Kostanai State University A.Baitursynov (Кафедра иностранной филологии)	5	0.11 %

из базы данных RefBooks (0.00 %)

ПОРЯДКОВЫЙ НОМЕР	НАЗВАНИЕ	КОЛИЧЕСТВО ИДЕНТИЧНЫХ СЛОВ (ФРАГМЕНТОВ)
------------------	----------	---

из домашней базы данных (0.84 %)

ПОРЯДКОВЫЙ НОМЕР	НАЗВАНИЕ	КОЛИЧЕСТВО ИДЕНТИЧНЫХ СЛОВ (ФРАГМЕНТОВ)	
1	2022-БАК-Жаубасар М.docx 5/27/2022 Satbayev University (ИГиНГД)	37 (1)	0.84 %

из программы обмена базами данных (1.02 %)

ПОРЯДКОВЫЙ НОМЕР	НАЗВАНИЕ	КОЛИЧЕСТВО ИДЕНТИЧНЫХ СЛОВ (ФРАГМЕНТОВ)	
1	Corpus analysis of the specifics of the interpretation of color designations in the English and Russian linguocultures.docx 6/1/2022 Kostanai State University A.Baitursynov (Кафедра иностранной филологии)	28 (4)	0.64 %
2	Artistic means of expressing irony in the novel by W. Thackeray.docx 5/31/2022 Kostanai State University A.Baitursynov (Кафедра иностранной филологии)	17 (3)	0.39 %

из интернета (0.00 %)

ПОРЯДКОВЫЙ НОМЕР	ИСТОЧНИК URL	КОЛИЧЕСТВО ИДЕНТИЧНЫХ СЛОВ (ФРАГМЕНТОВ)
------------------	--------------	---

Список принятых фрагментов (нет принятых фрагментов)

ПОРЯДКОВЫЙ НОМЕР	СОДЕРЖАНИЕ	КОЛИЧЕСТВО ИДЕНТИЧНЫХ СЛОВ (ФРАГМЕНТОВ)
------------------	------------	---