

УТВЕРЖДАЮ

Директор
ФГБУН «Институт общей
и неорганической химии
им. Н.С. Курнакова РАН»
чл.-корр. РАН

В.К. Иванов

«01» июня 2022 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации ФГБУН «Институт общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова РАН» на диссертационную работу Голубевой Юлии Андреевны «**Разнолигандные комплексные соединения меди(II), кобальта(II), никеля(II) и марганца(II) с олигопиридинами и производными тетразола и изотиазола: синтез, строение и цитотоксическая активность**», представленную на соискание учёной степени кандидата химических наук по специальности 1.4.1. Неорганическая химия

Диссертационная работа **Голубевой Юлии Андреевны** посвящена разработке подходов к синтезу систематической серии разнолигандных комплексов переходных металлов с гетероароматическими N- и N, O-донорными лигандами, а также детальному исследованию их строения и биологической активности.

Создание новых типов лекарственных препаратов на основе координационных соединений с эссенциальными металлами является популярной областью исследований. Возможность взаимного усиления цитотоксических свойств нескольких типов биологически активных лигандов за счёт их координации металлоцентром открывает большие перспективы для молекулярного дизайна физиологически активных веществ. **Актуальность** диссертационной работы Голубевой Юлии Андреевны вполне обоснована, поскольку находится в поле важных фундаментальных исследований бионеорганической и медицинской химии – поиск биологически активных веществ с новыми механизмами действия, новыми мишенями и хорошими терапевтическими эффектами.

В результате проведения систематического экспериментального исследования Ю.А. Голубевой впервые синтезирована, спектрально и структурно охарактеризована обширная серия комплексных соединений переходных металлов на основе производных пиридина и тетразола, а также изотиазола, что является важным вкладом в развитие синтетической координационной химии. Проанализировано влияние введения функциональных групп в молекулы лигандных систем на строение полученных координационных соединений. Исследовано поведение комплексных соединений в растворе и изучена их цитотоксическая активность. Всё это составляет **научная новизну** диссертационной работы Ю.А. Голубевой.

Теоретическая и практическая значимость.

Диссертация Голубевой Ю.А. представляет интерес как с точки зрения фундаментальных исследований, позволяющих значительно расширить возможности синтеза координационных соединений на основе d-металлов (Cu(II), Co(II), Mn(II) и Ni(II)), так и с точки зрения практического применения комплексов в качестве кандидатов в лекарственные препараты. В частности, полученные в рамках диссертационного исследования координационные соединения меди(II) на основе 1,10-фенантролина и производных тетразола/изотиазола проявляют выраженную цитотоксическую активность сравнимую и даже превышающую активность цисплатина, т.е. являются потенциальными противоопухолевыми агентами.

Объём и структура диссертации.

Диссертация изложена на 152 страницах машинописного текста, содержит 23 таблицы и 103 рисунка, список литературы включает 178 ссылок на работы отечественных и зарубежных авторов.

Во **введении** автор обосновывает актуальность темы исследования, приводит информацию о степени разработанности темы исследования, формулирует цель и задачи работы, обозначает научную новизну, теоретическую и практическую значимость работы, разъясняет методологию и методы исследования, выдвигает выносимые на защиту положения, сообщает о своём личном вкладе, апробации работы и публикациях.

Автор основательно подошел к анализу литературных данных по биологической активности координационных соединений эссенциальных металлов с различными N-донорными лигандами и аминокислотами. В **литературном обзоре** сформулированы принципы «структура-активность» и цитотоксические эффекты известных комплексов. Отдельные подразделы обзора посвящены структуре и свойствам наиболее типичных хелатирующих производных пиридина и избранным примерам координационных соединений на их основе. Обзор литературы завершается постановкой задачи исследования.

В **экспериментальной части** диссертационной работы приводится вся необходимая информация о физических методах исследования и научном оборудовании, использованных в работе, а также общие сведения об исходных соединениях, использованных при выполнении синтетической части работы. Методики проведения всех экспериментов по синтезу комплексных соединений описаны достаточно подробно. Возможность их воспроизведения по этим методикам не вызывает сомнений. Чистота всех соединений надёжно подтверждена при помощи элементного и рентгенофазового анализов. Детально описаны экспериментальные процедуры по исследованиям цитотоксической активности соединений *in vitro* и по возможности связывания комплексов с ДНК.

В разделе **«Обсуждение результатов»** проанализированы особенности разработанных синтетических подходов к получению новых соединений, осмыслены результаты структурных исследований, а также результаты исследования устойчивости некоторых комплексных соединений в растворах. Подведены итоги исследования цитотоксических и цитостатических свойств исходных и полученных в работе соединений *in vitro*, а также исследований возможности связывания комплексов с ДНК.

В разделе **«Заключение»** подведены основные итоги диссертационного исследования.

В разделе **«Основные результаты и выводы»** представлены основные результаты и выводы по диссертационной работе.

Обоснованность и достоверность результатов и выводов диссертационной работы

Ю.А. Голубевой не вызывают сомнений. Они подтверждаются системным подходом автора к разработке методик синтеза координационных соединений, изучению химических, физических и биологических свойств новых соединений с помощью комплекса современных методов исследования. Экспериментально полученные различными методами результаты коррелируют между собой. Использование современных научных представлений по рассматриваемой проблеме и согласованность результатов, полученных автором, с данными литературы также обеспечивают достоверность и обоснованность научных положений и выводов, выносимых на защиту.

Диссертантом проделана большая и интересная синтетическая работа по разработке методик получения комплексов эссенциальных металлов с олигопиридинами и производными тетразола / изотиазола. Исследование цитотоксических и цитостатических свойств новых соединений представлено разнообразными тестами (Нер-2 (карцинома гортани), MCF-7 (аденокарцинома молочной железы), НерG2 (гепатокарцинома) и НЕК293-А (клетки из почек эмбрионов человека)), позволяющими оценить перспективность соединений в отношении опухолевых клеток. В качестве веществ сравнения были взяты цисплатин, карбоплатин и запатентованный препарат из серии Casiopeinas – [Cu(dmphen)(лейцинат)]NO₃.

При прочтении диссертационной работы и автореферата возникли следующие замечания и комментарии:

1. В работе отсутствует чёткое обоснование выбора лигандных систем HL¹–HL⁵. Если в тетразольных системах HL¹, HL², HL³ и HL⁴ можно увидеть определённую логику вариации электронной природы заместителей и степени пространственного экранирования пятичленного цикла, то переход к производному изотиазола с доминирующей карбоксилатной функцией (HL⁵) выглядит искусственно.
2. На с. 57 диссертационной работы указано, что соединение **14** выделено с выходом 78%, однако из текста неясно для какой из форм приведён этот выход – для моногидрата **14·H₂O** или же для безсолевой формы, выделенной в результате перекристаллизации из ДМСО.
3. Из текста работы не всегда очевидно каким образом доказывались состав и фазовая чистота соединений, строение которых не удалось определить методом рентгеноструктурного анализа. Например, факт наличия в литературе структурных данных для сольватоморфа соединения **10** вскользь упоминается лишь на с. 88 диссертации. В таблице 8 на с. 73 диссертации указано, что для соединения **11** проведён рентгенофазовый анализ, однако из текста неясно какие данные использовались в качестве параметров сравнения при построении теоретической дифрактограммы.
4. Весьма интересным является факт устойчивости раствора комплекса Mn(II) **7** при хранении на воздухе в течение недели до момента выделения монокристаллов (с. 55 диссертации). Исследования раствора и порошка этого соединения методом ЭПР, а также детализированное изучение его магнитных свойств в статическом и динамическом режимах могло бы дать авторам информацию, потенциально пригодную для очень хорошей публикации.
5. Стабильность комплексов исследовалась в растворах ДМСО и этанола. Предпринимались ли попытки оценить растворимость и стабильность комплексов в водной среде?

6. Возможным объяснением того факта, что «...цитотоксичность комплексов меди(II) в условиях *in vitro* в основном зависит от строения олигопиридиновых лигандов, второй лиганд (аминокислоты, производные тетразола, изотиазола) влияет на значения IC₅₀ незначительно» (с. 109 диссертации) может являться быстрая диссоциация второго компонента, тогда как хелатно координированные олигопиридины формируют с комплексообразователем стабильный мотив. Измерялись ли константы устойчивости комплексов?

Высказанные замечания не снижают общее положительное впечатление от прочтения диссертационной работы и не затрагивают сути её результатов, выводов и положений, выносимых на защиту.

Заключение о соответствии диссертации требованиям Положения о порядке присуждения учёных степеней. Диссертация Ю.А. Голубевой является законченным фундаментальным научным трудом. Автореферат и публикации автора полностью отражают основное содержание диссертации.

Результаты диссертационной работы могут быть использованы при проведении научных исследований в Институте общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова РАН, Институте элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН, Институте органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, Институте органической и физической химии им. А.Е. Арбузова КазНЦ РАН, Институте органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН, Южном федеральном университете, ННГУ им. Н.И. Лобачевского, МГУ им. М.В. Ломоносова.

Соответствие специальности «1.4.1. – Неорганическая химия». Диссертационная работа соответствует следующим направлениям исследований специальности 1.4.1. Неорганическая химия (химические науки): «Фундаментальные основы получения объектов исследования неорганической химии и материалов на их основе», «Дизайн и синтез новых неорганических соединений и особо чистых веществ с заданными свойствами», «Взаимосвязь между составом, строением и свойствами неорганических соединений. Неорганические наноструктурированные материалы» и «Процессы комплексообразования и реакционная способность координационных соединений», «Реакции координированных лигандов».

По материалам диссертации опубликовано 7 статей в журналах «Inorganica Chimica Acta» (3 статьи), «Polyhedron», «Journal of Molecular Structure», «Transition Metal Chemistry», «Известия вузов. Прикладная химия и биотехнология», соответствующих требованиям ВАК РФ к ведущим рецензируемым научным журналам. Результаты работы неоднократно обсуждались на тематических конференциях.

Диссертационная работа Голубевой Юлии Андреевны «**Разнолигандные комплексные соединения меди(II), кобальта(II), никеля(II) и марганца(II) с олигопиридинами и производными тетразола и изотиазола: синтез, строение и цитотоксическая активность**» по объёму выполненных исследований, актуальности, научной новизне и практической значимости соответствует требованиям, изложенным в п. 9–14 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (в действующей

редакции), а её автор заслуживает присуждения учёной степени кандидата химических наук по специальности 1.4.1. Неорганическая химия.

Отзыв о диссертации обсуждён и одобрен на заседании секции «Координационная химия» ученого совета ИОНХ РАН (протокол №3 от 27 мая 2022 г.).

Ведущий научный сотрудник Лаборатории химии координационных полиядерных соединений ИОНХ РАН, доктор химических наук по специальности 02.00.01 – неорганическая химия

Луценко Ирина Александровна

Старший научный сотрудник Лаборатории химии координационных полиядерных соединений ИОНХ РАН, кандидат химических наук по специальности 02.00.04 – физическая химия

Николаевский Станислав Александрович

01.06.2022 г.

119991, Москва, Ленинский проспект 31, ИОНХ РАН

+7(495)955-48-17; irinalu05@rambler.ru; sanikol@igic.ras.ru; info@igic.ras.ru



Николаевского СА