

ОТЗЫВ

официального оппонента 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 ученой степени кандидата химических наук
по специальности 1.4.1. Неорганическая химия

Важной задачей современной химии является поиск подходов к созданию веществ с доказанной биологической активностью, которые можно рассматривать как потенциальные активные субстанции в дизайне новых лекарственных средств. Онкологические заболевания являются одной из основных причин преждевременной смертности, и поиск новых активных соединений для терапии этого заболевания является важной и актуальной задачей. В арсенале современной химиотерапии присутствуют комплексные соединения платины, а их применение значительно изменило подходы к химиотерапии раковых заболеваний.

Диссертационная работа Голубевой Ю.А. посвящена оригинальной области неорганической химии – химии разнолигандных комплексных соединений переходных металлов с олигопиридиновыми, тетразольными и изотиазольными лигандами. В ходе работы проведен обширный синтез комплексных соединений, изучены их молекулярные структуры и оценена биологическая активность.

Целью представленной диссертационной работы является получение серии комплексов меди(II) и ряда других переходных биологически значимых металлов с производными тетразола/изотиазола и олигопиридинами с последующим изучением их цитотоксических свойств.

Актуальность темы диссертационного исследования заключается в поиске новых разнолигандных комплексных соединений биологически важных переходных металлов с цитотоксической активностью. В настоящее время большой интерес проявляется к возможности использования координационных соединений переходных металлов в качестве потенциальных терапевтических

агентов. Данная область применения уже имеет в своем арсенале несколько лекарственных препаратов: цисплатин и его аналоги – для терапии опухолевых заболеваний, комплекс золота(I) ауранофин – для лечения ревматоидного артрита, комплексы технеция и рения в качестве радиофармпрепаратов. Поэтому представленная работа, заключающаяся в поиске новых цитотоксичных комплексов и изучение их механизма активности, является **актуальной** и перспективной.

Научная новизна работы заключается в том, что диссертантом разработаны новые подходы к синтезу ранее неизвестных координационных соединений биологически значимых переходных металлов с лигандами на основе олигопиридинов и производных тетразола/изотиазола и исследованы их цитотоксические свойства. В работе было синтезировано и охарактеризовано 29 новых координационных соединений, для 20 соединений молекулярные и кристаллические структуры были установлены методом рентгеноструктурного анализа. Получены цитотоксичные комплексы меди(II) с олигопиридинами и 5-метилтетразолом, которые растворяются в воде, кроме этого все комплексы с тетразолами оказались достаточно растворимы для оценки их биологической активности, в отличие от органических лигандов. Изучена зависимость цитотоксичности комплексов от их строения и состава и выявлены зависимости структура-активность.

Диссертационная работа построена по классической форме, изложена на 152 страницах печатного текста и включает 103 рисунка и 23 таблицы. Список цитируемой литературы включает 178 наименований.

Во **введение** поставлена цель работы, изложены актуальность темы, степень ее разработанности в литературе, научная новизна, практическая и теоретическая значимость работы, выносимые на защиту положения, апробация работы, методология и методы исследования, публикации, а также структура и объем диссертационной работы.

Литературный обзор «Координационные соединения эссенциальных металлов на основе 2,2'-бипиридина и 1,10-фенантролина» хорошо структурирован, ясно написан и дает полное представление об области

исследования, современном состоянии и достижениях в этой области. Обзор охватывает данные по наиболее важным представителям этого класса лигандов и комплексов и включает самые последние литературные данные, в том числе за последние два года. Цитируемая литература полностью соответствует теме литературного обзора.

В главе «**Экспериментальная часть**» приведены данные по приборам, использованным для физико-химических исследований и биологических тестов, методики синтеза соединений и их физико-химические характеристики. Методики биологических исследований.

Глава «**Обсуждение результатов**» посвящена описанию экспериментальных данных, полученных при выполнении диссертационной работы. В главе обсуждаются методы и подходы к синтезу, изучение строения и свойств соединений, представляющих предмет диссертационной работы. Для подтверждения чистоты и строения соединений диссертантом используется комплексный подход с использованием нескольких физико-химических методов: ИК, ЭПР, масс-спектрометрия, элементный и термогравиметрический анализ. Наибольший интерес представляют результаты РСА, которые однозначно охарактеризовали структуры новых комплексов. Используя данные РСА, показано, что для комплексов меди(II) с олигопиридинами и производными тетразола, содержащими в пятом положении гетероцикла ароматические заместители (фенил, 4-хлорфенил, бензил), характерно образование биядерных комплексов. При использовании лиганда с менее объемным заместителем – 5-метилтетразола – возможно образование полимерных структур. Большой раздел обсуждения результатов посвящен изучению стабильности в растворах и биологической активности новых комплексов. Показано, что комплексы меди(II) обладают высокой выраженной дозозависимой цитотоксической активностью, тогда как в случае кобальта, никеля и марганца наблюдается снижение токсических характеристик комплексов. Результаты исследований хорошо иллюстрируются схемами и табличными данными.

Выводы логичны и хорошо завершают диссертационную работу.

Практическая значимость диссертационной работы Голубевой Юлии Андреевны не вызывает сомнений и заключается прежде всего в разработке подходов к синтезу разнолигандных комплексов меди(II), кобальта(II), никеля(II) и марганца(II) с олигопиридинами и производными тетразола и изотиазола. Кроме этого, была показана активность полученных соединений как потенциальных противоопухолевых агентов с интересным механизмом действия.

Достоверность результатов, полученных в диссертационной работе Голубевой Ю.А., не вызывает сомнений. Строение синтезированных соединений однозначно установлено с использованием комплекса современных физико-химических методов. Структуры большинства соединений подтверждены методом РСА. Проведена оценка цитотоксических и цитостатических свойств *in vitro*. Основываясь на данных токсичности соединений, была выявлена зависимость влияния лигандов и металлов на активность соединений.

Личный вклад автора заключается в критическом обзоре литературных данных; синтезе новых комплексных соединений; в проведении исследований по характеристике соединений, подбору условий для получения монокристаллов и анализе полученных результатов. Биологические эксперименты были проведены в сотрудничестве с коллегами из Центра Фундаментальной и Трансляционной Медицины, а интерпретация результатов проведена соискателем

В целом можно констатировать, что диссертационная работа Голубевой Юлии Андреевны выполнена на высоком научном уровне. Принципиальных замечаний по работе нет, хотя есть ряд незначительных замечаний:

1. Используются не самые лучшие варианты переноса на русский язык английских терминов.
2. Так как ЯМР не дает возможности информативно охарактеризовать соединения, желательно было получить данные масс-спектрометрии для всех соединений.

3. В структурах нескольких комплексов присутствует координационная вода, а элементный анализ приведён без ее учета. Для какой формы был рассчитан выход продуктов в реакции?
4. Для соединений металлов, как противоопухолевых агентов, очень часто исходные комплексы являются про-лекарствами, и в литературе чаще всего используется 72 ч инкубации при оценке цитотоксичности. Чем вызван только 48 ч период инкубации?
5. В диссертации имеется ряд опечаток и неудачных выражений.

Результаты, полученные при выполнении диссертационной работы 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», в которой разработаны новые подходы к синтезу разнолигандных комплексов биологически важных переходных металлов, целесообразно использовать как дополнительные разделы курсов неорганической и бионеорганической химии для студентов биологической и биолого-медицинской направленности.

Работа имеет важное практическое значение для развития понимания структурных компонентов, ответственных за цитотоксическую активность комплексов с лигандами на основе олигопиридинов и производных тетразола/изотиазола, и может быть интересна для химиков-синтетиков, работающих в области получения металлсодержащих противоопухолевых соединений.

Работа прошла необходимую и достаточную апробацию. Результаты диссертационной работы опубликованы в 7 статьях в журналах, индексируемых в базах данных Web of Science, Scopus, что значительно превышает требования ВАК к диссертациям на соискание степени кандидата химических наук. Материалы диссертации были апробированы на многочисленных международных и всероссийских конференциях. Автореферат и приведенные в нем публикации правильно и полно отражают содержание диссертационной работы.

Заключение

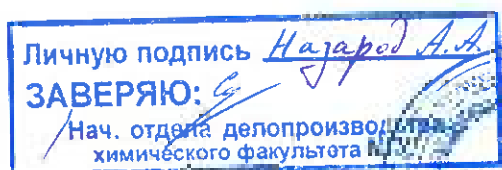
На основании вышеизложенного можно заключить, что диссертационная работа Голубевой Юлии Андреевны «Разнолигандные комплексные соединения меди(II), кобальта(II), никеля(II) и марганца(II) с олигопиридинами и производными тетразола и изотиазола: синтез, строение и цитотоксическая активность» является самостоятельным, завершённым исследованием, в котором содержится решение научной задачи, имеющей важное значение для развития химии соединений с цитотоксической активностью. Диссертационная работа полностью соответствует квалификационным требованиям, установленным для кандидатских диссертаций, по поставленным задачам, уровню их решения, объёму и достоверности полученных новых, оригинальных результатов, их научной и практической значимости, а также паспорту специальности 1.4.1. Неорганическая химия и полностью соответствует п.п. 9-14 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (в действующей редакции от 01.01.2018 г.), а ее автор – Голубева Юлия Андреевна – безусловно, **заслуживает** присуждение ей степени кандидата химических наук по специальности **1.4.1. Неорганическая химия**.

Официальный оппонент

Доцент кафедры Медицинской химии и тонкого органического синтеза
Химического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова,
кандидат химических наук по специальности

02.00.03 – Органическая химия

Назаров Алексей Анатольевич



02.06.2022 г.

Почтовый адрес: 119991, Москва, ПСП-1

Ленинские горы д.1 стр.3, МГУ имени М.В. Ломоносова

e-mail: nazarov@med.chem.msu.ru

тел. +7(910)4143545