

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 24.1.086.01, СОЗДАННОГО НА БАЗЕ  
ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ НАУКИ  
ИНСТИТУТ НЕОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ ИМ. А.В. НИКОЛАЕВА СИБИРСКОГО  
ОТДЕЛЕНИЯ РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК, МИНОБРНАУКИ РОССИИ, ПО  
ДИССЕРТАЦИИ ГОЛУБЕВОЙ ЮЛИИ АНДРЕЕВНЫ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ  
СТЕПЕНИ КАНДИДАТА НАУК

аттестационное дело № \_\_\_\_\_

решение диссертационного совета от 22 июня 2022 года № 10

О присуждении Голубевой Юлии Андреевне, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата химических наук.

Диссертация «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 виде рукописи по специальности 1.4.1. Неорганическая химия принята к защите 20.04.2022 г. (протокол заседания № 8) диссертационным советом 24.1.086.01, созданным на базе Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт неорганической химии им. А.В. Николаева Сибирского отделения Российской академии наук (ИНХ СО РАН), Минобрнауки России, 630090, г. Новосибирск, пр. Академика Лаврентьева, д. 3, действующего на основании приказа Минобрнауки РФ от 11.04.2012 г. № 105/нк.

Соискатель Голубева Юлия Андреевна, 10 февраля 1995 года рождения, в 2018 году окончила федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет» по специальности 04.05.01 «Фундаментальная и прикладная химия». В период подготовки диссертации с августа 2018 г. по настоящее время Голубева Юлия Андреевна обучается в очной аспирантуре ИНХ СО РАН, работает младшим научным сотрудником в Лаборатории металл-органических координационных полимеров ИНХ СО РАН, Минобрнауки РФ.

Диссертация выполнена в Лаборатории металл-органических координационных полимеров ИНХ СО РАН, Минобрнауки РФ.

Научный руководитель – кандидат химических наук Лидер Елизавета Викторовна, старший научный сотрудник Лаборатории металл-органических координационных полимеров ИНХ СО РАН.

Официальные оппоненты:

**Щербаков Игорь Николаевич**, доктор химических наук, доцент, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Южный федеральный университет», г. Ростов-на-Дону, заведующий Кафедрой физической и коллоидной химии имени профессора В.А. Когана

**Назаров Алексей Анатольевич**, кандидат химических наук, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», доцент Кафедры медицинской химии и тонкого органического синтеза;

дали **положительные** отзывы на диссертацию.

*Ведущая организация* ФГБУН «Институт общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова РАН», г. Москва в своем положительном отзыве, подписанном Ивановым Владимиром Константиновичем, доктором химических наук, членом-корреспондентом РАН, директором института, составленным Луценко Ириной

Александровной, доктором химических наук, и Николаевским Станиславом Александровичем, кандидатом химических наук, указала, что диссертационная работа Ю.А. Голубевой на тему «Разнолигандные комплексные соединения меди(II), кобальта(II), никеля(II) и марганца(II) с олигопиридинами и производными тетразола и изотиазола: синтез, строение и цитотоксическая активность», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.1. Неорганическая химия, является законченным фундаментальным научным трудом, который по объему выполненных исследований, актуальности, научной новизне и практической значимости соответствует требованиям, изложенным в п. 9–14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (в редакции от 20.03.2021 г.), а ее автор, Голубева Юлия Андреевна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.1. Неорганическая химия. Отзыв на диссертацию обсужден и одобрен на заседании секции «Координационная химия» ученого совета ИОНХ РАН (протокол № 3 от 27 мая 2022 г.).

Соискатель имеет 38 опубликованных работ, в том числе 15 работ по теме диссертации, из них в рецензируемых научных изданиях опубликовано 7 статей. Все журналы входят в Перечень изданий, рекомендованных ВАК РФ для публикации результатов диссертационных исследований, и индексируются базами данных Web of Science, Scopus. Общий объем опубликованных по теме диссертации работ составляет 126 стр. (7,9 печ. л.), личный вклад автора – 5,75 печ. л. Недостоверные сведения о работах, опубликованных автором диссертации, отсутствуют.

*Наиболее значимые работы по теме диссертации:*

1. Eremina (Golubeva) J.A., Lider E.V., Samsonenko D.G., Sheludyakova L.A., Berezin A.S., Klyushova L.S., Ostrovskii V.A., Trifonov R.E. Mixed-ligand copper(II) complexes with tetrazole derivatives and 2,2'-bipyridine, 1,10-phenanthroline: Synthesis, structure and cytotoxic activity // Inorg. Chim. Acta – 2019 – V. 487 – P. 138-144.

2. Eremina (Golubeva) J.A., Lider E.V., Sukhikh T.S., Klyushova L.S., Perepechaeva M.L., Sheven' D.G., Berezin A.S., Grishanova A.Y., Potkin V.I. Water-soluble copper(II) complexes with 4,5-dichloro-isothiazole-3-carboxylic acid and heterocyclic N-donor ligands: Synthesis, crystal structures, cytotoxicity, and DNA binding study // Inorg. Chim. Acta – 2020. – V. 510. – 119778.

3. Eremina (Golubeva) J.A., Lider E.V., Kuratieva N.V., Samsonenko D.G., Klyushova L.S., Sheven' D.G., Trifonov R.E., Ostrovskii V.A. Synthesis and crystal structures of cytotoxic mixed-ligand copper(II) complexes with alkyl tetrazole and polypyridine derivatives // Inorg. Chim. Acta – 2021. – V. 516. – 120169.

4. Eremina (Golubeva) J.A., Ermakova E.A., Smirnova K.S., Klyushova L.S., Berezin A.S., Sukhikh T.S., Zubenko A.A., Fetisov L.N., Kononenko K.N., Lider E.V. Cu(II), Co(II), Mn(II) complexes with 5-phenyltetrazole and polypyridyl ligands: synthesis, characterization and evaluation of the cytotoxicity and antimicrobial activity // Polyhedron – 2021. – V. 206. – 115352.

5. Eremina (Golubeva) J.A., Smirnova K.S., Klyushova L.S., Berezin A.S., Lider E.V. Synthesis and cytotoxicity evaluation of copper(II) complexes with polypyridines and 5-benzyltetrazole // J. Mol. Struct. – 2021. – V. 1245. – 131024.

6. Eremina (Golubeva) J.A., Smirnova K.S., Lider E.V., Klyushova L.S., Sheven' D.G., Potkin V.I. Nickel(II) and cobalt(II) complexes with 4,5-dichloro-isothiazole-3-carboxylic acid and 1,10-phenanthroline: synthesis, crystal structures and cytotoxicity // Transition Met. Chem. – 2022. – V. 47. – P. 19-30.

На диссертацию и автореферат диссертации поступило **семь** отзывов. Все отзывы положительные, пять – с замечаниями. Отзывы поступили от: **к.х.н. Офлиди Алексея Ивановича**, доцента Кафедры общей, неорганической химии и информационно-вычислительных технологий в химии Факультета химии и высоких технологий ФГБОУ ВО «Кубанский государственный университет», **д.х.н., доцента Шакировой Ольги Григорьевны**, заведующей Кафедрой химии и химической технологии факультета машиностроительных и химических технологий ФГБОУ ВО «Комсомольский-на-Амуре государственный университет», **д.х.н., профессора, академика НАН Беларуси Поткина Владимира Ивановича**, заведующего отделом органической химии Института физико-органической химии НАН Беларуси, **д.х.н., профессора Трифонова Ростислава Евгеньевича**, профессора Кафедры химии и технологии органических соединений азота ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет)», **к.х.н., доцента Бурлова Анатолия Сергеевича**, главного научного сотрудника НИИ физической и органической химии ФГАОУ ВО "Южный федеральный университет" и **д.ф.-м.н., доцента Власенко Валерия Григорьевича**, заведующего Лабораторией рентгеновской абсорбционной спектроскопии НИИ физики ФГАОУ ВО "Южный федеральный университет", **к.х.н. Бочковой Ольги Дмитриевны**, младшего научного сотрудника Лаборатории «Физико-химия супрамолекулярных систем», Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова – обособленное структурное подразделение ФГБУН «Федеральный исследовательский центр «Казанский научный центр Российской академии наук», **к.х.н., доцента Ельцова Ильи Владимировича**, доцента кафедры общей химии Факультета естественных наук ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский государственный университет». *Замечания к автореферату* носят уточняющий и рекомендательный характер и не ставят под сомнение достоверность полученных результатов и выводов. В основном они относятся к способам представления экспериментальных данных и интерпретации полученных результатов, одно из замечаний связано с патентованием результатов. Рекомендуется дополнить экспериментальные данные расчетами констант нестойкости комплексов и провести термогравиметрический анализ полученных соединений, что может дать дополнительную информацию о свойствах комплексов. Все отзывы заканчиваются выводом, что диссертационная работа Голубевой Юлии Андреевны **полностью соответствует** требованиям, предъявляемым ВАК РФ к диссертациям на соискание ученой степени кандидата химических наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.1. Неорганическая химия.

*Выбор официальных оппонентов и ведущей организации* обосновывается компетентностью данных экспертов в области неорганической химии, в частности, координационной и бионеорганической химии, подтверждается наличием у оппонентов и сотрудников ведущей организации публикаций по данной тематике в профильных журналах.

**Диссертационный совет** отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

**разработаны** методики синтеза 29 новых координационных соединения металлов первого переходного ряда с олигопиридинами и производными тетразола, изотиазола;

**впервые получены** разнолигандные комплексы 3d-металлов, содержащие олигопиридины и производные изотиазола;

**установлены** кристаллические структуры ряда комплексов методом рентгеноструктурного анализа монокристаллов;

**доказано**, что именно фрагмент медь(II)-олигопиридин является основополагающим фактором для возникновения токсичности по отношению к опухолевым клеточным линиям, а наличие второго лиганда – производного тетразола или изотиазола – не оказывает значительного эффекта на цитотоксические свойства комплексов, однако влияет на стабильность и растворимость получаемых соединений.

**Теоретическая значимость исследования** обоснована тем, что:

**получена фундаментальная информация** о методах синтеза, кристаллических структурах и физико-химических свойствах координационных соединений металлов первого переходного ряда с олигопиридинами и производными тетразола, изотиазола;

**показано**, что для комплексов меди(II) с олигопиридинами и производными тетразола, содержащими в пятом положении гетероцикла ароматические заместители, характерно образование биядерных комплексов, а при использовании лиганда с менее объемным заместителем – 5-метилтетразола – возможно образование как биядерных, так и полиядерных структур;

**установлено**, что олигопиридины и 4,5-дихлоризотиазол-3-карбоновая кислота координируются к меди(II), кобальту(II) и никелю(II) с образованием преимущественно моноядерных соединений;

**выявлены** особенности поведения комплексов в биосовместимых растворах.

**Значение полученных соискателем результатов исследования для практики** подтверждается тем, что:

**разработаны** методики синтеза цитотоксичных и цитостатичных координационных соединений металлов первого переходного ряда, содержащих олигопиридины и производные тетразола/изотиазола;

**исследованы** цитотоксические свойства ацетатов металлов, лигандов и полученных комплексов на раковых клеточных линиях человека. Показано, что большинство разнолигандных комплексов меди(II) с олигопиридинами и производными тетразола, изотиазола в диапазоне концентраций 0,10–50 мкмоль/л проявляют выраженную дозозависимую цитотоксическую активность;

**установлены** закономерности изменения цитотоксических свойств комплексов в зависимости от структуры, что может быть использовано для направленного получения новых соединений с заданными функциональными свойствами и цитотоксичных / цитостатичных препаратов на их основе для биомедицинского применения;

**получены** координационные соединения меди(II) на основе 1,10-фенантролина и производных тетразола/изотиазола, проявляющие выраженную цитотоксическую активность, сравнимую и даже превосходящую активность цисплатина, которые могут служить потенциальными противоопухолевыми агентами.

**Оценка достоверности результатов исследования выявила** высокий экспериментальный и теоретический уровень работы. Воспроизводимость полученных результатов и согласованность данных различных физико-химических методов исследования подтверждают достоверность результатов. Публикации в рецензируемых международных и российских журналах свидетельствуют о значимости полученных данных и их признании мировым научным сообществом.

**Личный вклад соискателя** заключается в синтезе координационных соединений, осуществлении подбора условий для выращивания монокристаллов, регистрации электронных спектров поглощения растворов комплексов, а также пробоподготовке образцов для записи масс-спектров, спектров ЭПР замороженных растворов и спектров диффузного отражения. Соискатель принимал непосредственное участие в планировании

экспериментов, постановке задач, обработке и обобщении данных физико-химических методов исследования, сопоставлении их с литературными данными, формулировке выводов. Совместно с научным руководителем и соавторами проводилась подготовка к публикации статей и тезисов докладов. Работы по исследованию цитотоксической активности полученных соединений и интерпретация результатов выполнены совместно с Л.С. Ключовой (Научно-исследовательский институт молекулярной биологии и биофизики Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины»).

В ходе защиты диссертации были высказаны следующие критические замечания: в докладе не обсуждалась чистота полученных соединений, имеющая важное значение для биологических исследований; не до конца ясен вопрос о формах, в которых находятся исследуемые соединения в растворах.

Соискатель Голубева Ю.А. ответила на задаваемые в ходе заседания вопросы и пояснила, что фазовая и химическая чистота соединений подтверждалась методами рентгенофазового и элементного анализа, вопрос о формах комплексов в растворах является сложным, но в биологических исследованиях, как правило, количество форм соединения в растворе не имеет принципиального значения, важен сам факт наличия или отсутствия биологической активности.

На заседании 22 июня 2022 г., протокол № 10, диссертационный совет принял решение за проведенное систематическое исследование, посвященное синтезу, характеристике и изучению цитотоксических свойств комплексов меди(II), кобальта(II), никеля(II) и марганца(II) с олигопиридинами и производными тетразола, изотиазола, являющееся важной научной задачей и вносящее существенный вклад в фундаментальные знания в области координационной химии, результаты которого могут быть использованы для направленного получения новых соединений с заданными функциональными свойствами и цитотоксичных / цитостатичных препаратов на их основе для биомедицинского применения, присудить Голубевой Юлии Андреевне ученую степень кандидата химических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 24 (двадцати четырех) человек, из них 8 (восемь) докторов наук по специальности 1.4.1. Неорганическая химия, участвовавших в заседании, из 33 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за присуждение ученой степени – 24 (двадцать четыре), против – 0 (нет), недействительных бюллетеней – 0 (нет).

Председатель диссертационного совета  
д.х.н., чл.-корр. РАН

Федин Владимир Петрович

Ученый секретарь диссертационного совета  
д.х.н., доцент  
22 июня 2022 г.

Потапов Андрей Сергеевич

Подпись

ЗАВЕРЯЮ

УЧЕНЫЙ СЕКРЕТАРЬ ИИХ СО РАН

"22"

ФЕДИНА В. П.

ПОТАПОВА А. С.

О. А. ГЕРАСКО

ИИХ СО РАН

06

2022