

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Ю.А. Голубевой “РАЗНОЛИГАНДНЫЕ КОМПЛЕКСНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ МЕДИ(II), КОБАЛЬТА(II), НИКЕЛЯ(II) И МАРГАНЦА(II) С ОЛИГОПИРИДИНАМИ И ПРОИЗВОДНЫМИ ТЕТРАЗОЛА И ИЗОТИАЗОЛА: СИНТЕЗ, СТРОЕНИЕ И ЦИТОТОКСИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ”, представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук

Цитотоксические свойства координационных соединений биогенных металлов (Fe, Cu, Zn, Co и др.) открывают путь новому поколению препаратов для терапии раковых опухолей [J.C. Dabrowiak, *Metals in Medicine*, 2nd Edition. Wiley, 2017]. Наиболее перспективны на данный момент координационные соединения железа и меди. Именно они обладают максимальным разнообразием структурных мотивов и геометрий координационной сферы, самым широким набором доступных механизмов цитотоксического действия, высокой селективностью к опухолевым клеткам, эффективным внутриклеточным проникновением: для железа(III) за счет трансферринов, для меди(I) за счет белка CTR1 (этот же белок участвует в импорте цисплатина).

На сегодняшний день известно большое число цитотоксичных координационных соединений меди, продемонстрировавших активность на различных клеточных линиях злокачественных новообразований, соизмеримую или большую по сравнению с цитотоксичностью цисплатина, но обладающие большей селективностью по отношению к неопухолевым клеткам. Ранее была получена серия координационных соединений меди (I, II) с лигандами ряда 2-тиоимидазол-4-онов, одно из которых проявило значительную цитотоксичность и прошло доклинические испытания в качестве противоопухолевого препарата для терапии аденокарциномы молочной железы [A.G. Majouga et al., *J. Med. Chem.*, 2014, vol. 57, no. 14, pp. 6252–6258, doi: 10.1021/jm500154f]. Однако, зависимость «структура-активность» для этих металлокомплексов не была установлена.

Обнадеживающие результаты в терапии рака показали медные комплексы с производными фенантролина и аминокислотами [J. Serment-Guerrero et al, *J. Inorg. Biochem.* 2017, V.166, p. 68-75, doi: 10.1016/j.jinorgbio.2016.11.007]. Современный препарат Casiopeinas® – это комплекс нитрата меди(II) с глицином и 4,7-диметил-1,10-фенантролином, противоопухолевая активность которого связана с плоско-квадратной координацией меди(II) и наличием азотсодержащего лиганда. Антипролиферативный эффект соединения обусловлен созданием прочной связи Cu–N и низким окислительно-восстановительным потенциалом. В основном, медные комплексы индуцируют апоптоз в клетках HCT-15 через каспаз-зависимые механизмы, вызывающие уменьшение объема опухоли, а также уменьшение миотического и клеточного индексов.

Для представительного ряда комплексов меди с пиридинилбензимидазолами и тиоксоимидазолинонами показано, что:

- искаженно-квадратные комплексы состава $[CuLCl_2]$ (КУ CuN_2Cl_2) демонстрируют слабое связывание с ДНК и генерацию ROS (Reactive oxygen species или активные формы кислорода = ионы кислорода, свободные радикалы и перекиси как неорганического, так и органического происхождения), причем наиболее активно генерирующий ROS комплекс является самым токсичным.
- моноядерные тетраэдрические комплексы $[CuLCl_3]$ (КУ CuN_2Cl_3) гидролитически расщепляют ДНК, не генерируют ROS.
- биядерные квадратно-пирамидальные комплексы $[Cu_2L_2Cl]$ (КУ CuN_2SCl) вызывают ранний апоптоз, эффективно проникают в клетку, не генерируют ROS и не восстанавливаются в клетке.
- биядерные искаженно-тетраэдрические комплексы $[Cu_2LCl_{2-4}]$ (КУ CuN_2Cl_2) связываются с ДНК, генерируют ROS и вступают во внутримолекулярные окислительно-восстановительные циклы.

Таким образом, основными факторами, влияющими на цитотоксичность и механизм действия координационных соединений, являются: природа металла, его степень окисления и окислительно-восстановительный потенциал, геометрия координационной сферы, природа лиганда. В общую цитотоксичность вносят свой вклад разные механизмы, являющийся основным для тетраэдрического комплекса, может быть минорным для его плоско-квадратного изомера. Как правило, только один механизм характерен для каждой структурной группы, поэтому целенаправленно занимаясь дизайном координационных соединений можно проводить «тонкую настройку» их противоопухолевого действия. Замена лиганда даже на его ближайший аналог может изменить не только величину цитотоксичности комплекса, но и механизм связывания с ДНК, меняя основной путь интеркаляции.

Работа Ю.А. Голубевой направлена на получение серии комплексов меди(II) и ряда других переходных эссенциальных металлов с производными тетразола/изотиазола и олигопиридинами, изучение их физико-химических и биологических свойств, с целью поиска взаимосвязи между строением и цитотоксическими свойствами полученных соединений.

В рамках решения поставленных задач, автором Ю.А. Голубевой разработаны методики синтеза 29 координационных соединений, проведена их полная характеристика, исследовано поведение разнолигандных комплексов в растворе, изучена противоопухолевая активность этих растворов. Установлены закономерности изменения цитотоксических свойств комплексов (в сравнении с исходными солями и лигандами) в зависимости от структуры, что может быть использовано для направленного получения новых соединений с заданными цитотоксическими / цитостатическими свойствами для препаратов биомедицинского применения.

Научные результаты, полученные в процессе выполнения данной работы, несомненно, являются значимыми, они достаточно хорошо обоснованы и апробированы.




По автореферату имеются некоторые вопросы:

1. На стр. 11 (таблица 1) автор приводит два соединения: 18 (мономер, структура доказана косвенно) и 18a (димер, структура доказана РСА). В чем проявляются основные физико-химические отличия?
2. На стр. 17 автор приводит уравнение диссоциации комплекса в водном растворе, что порождает вопрос, какая же форма комплекса проявляет больший цитотоксический эффект?

Заявленные вопросы имеют дискуссионный характер и не снижают большой научной и практической значимости работы. Диссертация представляет собой законченное научное исследование и полностью соответствует требованиям к диссертациям на соискание ученой степени кандидата химических наук в соответствии с пунктами 9-11, 13, 14 Положения о присуждении ученых степеней (утверждено Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 в действующей редакции), а ее автор, ГОЛУБЕВА Юлия Андреевна, достойна присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.1. Неорганическая химия (химические науки).

На обработку персональных данных согласна.

Доктор химических наук, доцент,
профессор, заведующий кафедрой Химии
и Химической технологии Факультета
машиностроительных и хими-
технологий
ФГБОУ ВО «Комсомольский-на-
государственный университет»
Пр-кт Ленина, 27,
г. Комсомольск-на-Амуре, 681013
[Shakirova Olga@mail.ru](mailto:Shakirova_Olga@mail.ru)
8-962-296-74-81



ЗАВЕРЯЮ
20 22
Начальник управления кадрами и делами


Шакирова
Ольга
Григорьевна

16 мая 2022