

## 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»**

представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук  
по специальности 1.4.1. Неорганическая химия

Химиотерапия злокачественных новообразований является важнейшим методом лечения разнообразных онкологических заболеваний, которые Всемирная организация здравоохранения относит к ведущим причинам смерти в мире (после сердечно-сосудистых заболеваний, а в некоторых странах и наряду с ними). Разнообразие видов опухолевых заболеваний, большое количество и комплексность причин, приводящих к их развитию, пока не позволили сформулировать общие биохимические закономерности возникновения и развития рака и следовательно, определить однозначные и универсальные основы молекулярного дизайна противоопухолевых агентов. Данная область знания до сих пор находится на стадии накопления экспериментальной информации, необходимой для получения корреляций типа «структура-противораковая активность», о чем свидетельствует экспоненциальный рост числа публикаций по данной тематике в научной литературе. Координационные соединения d-металлов традиционно находятся в фокусе внимания исследователей, благодаря открытому в 1960-е годы цитотоксическому действию цисплатина, который по-прежнему, несмотря на известные побочные эффекты, широко используется в практике лечения ряда видов рака. В последние годы достигнуты определенные успехи в разработке эффективных цитостатических и цитотоксических препаратов на основе комплексов меди(II) и других биосовместимых 3d-металлов, обладающих меньшей общей токсичностью, большей селективностью и (в перспективе) улучшенной клинической эффективностью в сравнении с цисплатином. Необходимо дальнейшее расширение систематических рядов потенциально активных координационных соединений, определение их строения и свойств, установление связи с биологической активностью, что является важнейшей **актуальной** задачей современной координационной химии и сформулировано в качестве цели в настоящей работе.

Диссертационная работа Голубевой Ю.А. посвящена синтезу, определению структуры и свойств различными методами (РСА, ТГ, ИК-, УФ/вид-, ЭПР-спектроскопия, РФА, определение *in vitro* цитостатической и цитотоксической активности, констант связываний с ДНК) новых разнолигандных координационных соединений биосовместимых 3d металлов – Co(II), Mn(II), Ni(II), Cu(II), на основе diazotistyx гетероциклических лигандов (2,2'-бипиридин, 1,10-фенантролин и их производные), и солигандов - ряда производных тетразола и 4,5-дихлороизотиазол-3-карбоновой кислоты. Выбор объектов исследования обоснован автором их структурным подобием с семейством разнолигандных комплексов Cu(II), запатентованных под общим названием Casiopeinas®, некоторые представители которого уже находятся на стадии клинических испытаний. Диссертантом было синтезировано 31 координационное соединение выбранного типа. В твердой фазе соединения охарактеризованы с помощью ряда физико-химических методов - элементного анализа (CHN), рентгенофазового анализа (РФА), инфракрасной спектроскопии (ИК), ЭПР-спектроскопии (ЭПР), термического анализа (ТГА), электронной спектроскопии поглощения (СДО и УФ-вид). Особо хочется отметить, что строение 20 соединений было установлено методом рентгеноструктурного исследования. Получена информация о характере диссоциации и устойчивости ряда соединений в растворах (растворитель - вода, ДМСО, вода/этанол) методами электронной, ЭПР- и масс-спектроскопии, что является важным для понимания механизма биологической активности соединений. Определена *in vitro* цитотоксическая и цитостатическая активность по отношению к ряду клеточных линий рака человека. Систематический характер серии синтезированных комплексов позволил автору сформулировать выводы о влиянии природы металла-комплексообразователя, якорного diazotistogo гетероциклического лиганда и солигандов на строение, свойства и биологическую активность соединений выбранного типа. Показано, что ряд полученных соединений меди(II) с лигандами фенантролинового ряда обладает цитотоксической активностью к выбранным клеточным линиям, превышающей свойства цисплатина и карбоплатина, что, безусловно, вносит вклад в научную новизну проведенного исследования.

Для решения задач, поставленных в исследовании, автором грамотно применены необходимые синтетические методы координационной химии, адекватные физико-химические методы исследования, интерпретация и обсуждение полученных данных проведено квалифицированно

Стоит отметить, что работа Голубевой Ю. А. выполнена при поддержке ряда грантов РФФИ и отмечена стипендиями Президента и Правительства

РФ, что дополнительно весомо свидетельствует об актуальности проведенного исследования.

**Практическая и теоретическая значимость** Полученные в рамках выполнения диссертационной работы координационные соединения меди(II) на основе 1,10-фенантролина и производных тетразола/изотиазола проявляют выраженную цитотоксическую активность сравнимую и даже превышающую активность цисплатина, а значит, могут являться потенциальными противоопухолевыми агентами. Полученные корреляции «структура – цитотоксическая активность» необходимы для дальнейшего поиска соединений с данным типом биологической активности. Сформулированные синтетические методики могут использоваться для получения разнолигандных комплексов 3d-металлов с заданным составом и свойствами.

Содержание диссертационного исследования изложено на 152 страницах машинописного текста, содержит 103 рисунка, 23 таблицы и 178 литературных источников.

**Во введении** обоснована актуальность проведенного исследования, его научная новизна, раскрыта практическая значимость. Показана степень разработанности тематики по подобным комплексным соединениям. Сформулирована цель работы и задачи для ее реализации.

**В первой главе** приведен литературный обзор, посвященный систематическому анализу информации о синтезе, строении и свойствах разнолигандных комплексов на основе диазотистых гетероциклов в качестве основного лиганда и различных по своей природе, составу донорных атомов солигандов. Рассмотрены предполагаемые в литературе механизмы цитотоксического действия описанных комплексов. Обзор является прекрасным введением в предмет и область исследования и является надежной основой для формулировки целей и задач диссертационного исследования.

**Во второй главе** (экспериментальная часть) описаны использованные реактивы и растворители, методы синтеза координационных соединений, данные об их первичной идентификации (элементный анализ, ИК-спектры, масс-спектры), описаны методики проведения физико-химических измерений, протоколы определения цитотоксической и цитостатической активности полученных соединений и определения их связывания с ДНК тимуса теленка.

**В третьей главе** изложен основной массив информации о результатах проведенных исследований строения и свойств полученных соединений, проведено обсуждение полученных данных, их систематизация и обобщение.

**В Приложении** приведены таблицы и рисунки, дополняющие данные по диссертационной работе.

По работе имеется несколько замечаний и вопросов:

1. Таблица 7: что подразумевается под величиной энергии связи?
2. В качестве одного из методов исследования указана термогравиметрия, но в тексте диссертации и автореферата не приведены полученные этим методом данные. Какая информация данного метода использовалась?
3. Проводились ли определение констант равновесия процесса связывания комплексов с ДНК?
4. Ряд замечаний по интерпретации спектров ЭПР: есть несоответствия вида спин-гамильтониана, использованного при описании спектров, и набора рассчитанных параметров, например, для комплексов 8-11 (с.74), 9 и 10 (с.75), 22 (с.91). Что подразумевается под термином «диполь-дипольное взаимодействие между парамагнитными центрами»?
5. Не указана версия Кембриджской базы рентгеноструктурных данных на момент проведения статистического анализа структурных параметров (с.92, это важно, так как содержимое базы данных дополняется с периодичностью 1 раз в три месяца).
6. Встречаются неудачные термины и выражения; «...структурированная широкая полоса...», «...область колебания гетероциклов...» (при описании ИК-спектров).

Диссертационная работа Голубевой Ю. А. оформлена по рекомендованным правилам и выполнена на высоком профессиональном уровне. Результаты, полученные в рамках выполнения диссертационного исследования, получили широкое отражение в научной периодике, основное содержание работы диссертации отражено в 7 статьях, опубликованных в профильных изданиях, индексируемых в наукометрических базах Scopus и WoS, 6 из которых опубликованы в международных научных журналах. Результаты работы апробировались на многочисленных всероссийских и международных конференциях.

Автореферат диссертации содержит все необходимые разделы, отражающие содержание диссертационной работы, существенных замечаний по оформлению и изложению материала нет. Единственно, в автореферате не нашли отражение данные о связывании координационных соединений с ДНК, присутствующие в диссертации.

Диссертационная работа Голубевой Ю.А., соответствует паспорту специальности 1.4.1 – неорганическая химия в части 1. «**Фундаментальные основы получения объектов исследования неорганической химии и материалов на их основе**»; части 2. «**Дизайн и синтез новых неорганических соединений и особо чистых веществ с заданными свойствами**»; в части 5. «**Взаимосвязь между составом, строением и свойствами неорганических соединений.** Неорганические

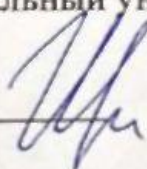


наноструктурированные материалы»; в части 7. «Процессы комплексообразования и реакционная способность координационных соединений. Реакции координированных лигандов».

В рецензируемой научно-квалификационной работе получен систематический ряд разнолигандных координационных соединений, определена их структура и свойства, в том числе, *in vitro* цитотоксическая и цитостатическая активность по отношению к ряду клеточных линий рака человека, сформулированы важные структурные корреляции для исследуемого класса соединений, что является решением научной задачи, имеющей важное значение для развития современной неорганической и координационной химии.

Диссертационная работа полностью соответствует пунктами 9-11, 13, 14 Положения о присуждении ученых степеней (утверждено Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 в действующей редакции), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а её автор, Голубева Юлия Андреевна, заслуживает присуждения учёной степени кандидата химических наук по специальности 1.4.1. Неорганическая химия.

Доктор химических наук по специальности 02.00.04 – физическая химия, доцент, заведующий кафедрой физической и коллоидной химии имени профессора Виктора Александровича Когана  
Химический факультет  
Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Южный федеральный университет»



Щербаков Игорь Николаевич

26.05.2022 г.

344006, г. Ростов-на-Дону, ул. Б. Садовая, 105/42  
e-mail: [shcherbakov@sfedu.ru](mailto:shcherbakov@sfedu.ru), тел: 8(863) 218-40-00



Щербакова И.И.  
Мирошниченко О.С.