

УТВЕРЖДАЮ

Директор Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт «Международный томографический центр» Сибирского отделения Российской академии наук, доктор физико-математических наук, профессор РАН



М.В. Федин

«29» апреля 2025 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации ФГБУН Институт «Международный томографический центр» Сибирского отделения Российской академии наук на диссертационную работу **Ермаковой Екатерины Андреевны «Комплексы 3d-металлов (Mn(II), Ni(II), Cu(II), Zn(II)) с лигандами на основе тетразола и пиридина: синтез, строение и цитотоксические свойства»**, представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.1. Неорганическая химия

Диссертационная работа Ермаковой Екатерины Андреевны посвящена разработке синтеза координационных соединений Mn(II), Ni(II), Cu(II) и Zn(II) с лигандами на основе производных тетразола и пиридина и исследованию их физико-химических характеристик и цитотоксических/цитостатических свойств. Проводимые исследования имеют поисковый характер и направлены на выявление взаимосвязи между особенностями молекулярной структуры гетероциклических лигандов на состав и строение комплексов на основе центральных атомов различной природой, а также исследование их совокупного функционального влияния на противоопухолевую активность. Построение корреляций структура-свойство было выполнено для представительных рядов комплексов на основе ионов переходных металлов, относящихся к жизненно необходимым элементам, что, предположительно, снизит вред побочных эффектов для организма в целом от потенциальных противоопухолевых агентов на их основе. Немаловажно, что в качестве лигандов вводились в комбинации коммерчески доступные замещенные производные тетразола и 2,2'-бипиридила/1,10-фенантролина, которые проявляют не только разнообразные типы биологической активности, но и целый спектр дополнительных функциональных характеристик. Все это позволило не только расширить объектную базу координационных соединений с тетразолил-замещенными лигандами, но и определить ряд тенденций для предсказуемого получения веществ с высоким потенциалом для использования в терапии онкологических заболеваний, что обеспечивает несомненную **актуальность** и **практическую значимость** проводимых исследований.

Научную новизну данной работы определяет разработка синтеза для систематически подобранных рядов комплексов Mn(II), Ni(II), Cu(II) и Zn(II) с 1*H*-тетразолил-5-илуксусной кислотой и 5-(4-хлорфенил)-1*H*-тетразолом, где последовательно варьировалась молекулярная структура хелатных лигандов - 2,2'-бипиридила/1,10-фенантролина. Для большинства полученных соединений методом рентгеноструктурного анализа (РСА) установлена молекулярная и кристаллическая структура. Это позволило провести детальный анализ влияния особенностей молекулярного строения тетразолил-замещенных лигандов на состав, молекулярное строение и супрамолекулярную организацию комплексов на их основе с разными по природе ионами металлов. Немаловажно, что исследование форм, образующихся при растворении полученных координационных соединений в биосовместимых растворах, показало их стабильность в течении достаточно длительного времени. При этом для комплексов Mn(II) и Ni(II) с 5-(4-хлорфенил)-1*H*-тетразолом предложены схемы диссоциации и трансформации в растворах. Изучение цитотоксической и цитостатической активности полученных комплексов в сравнении на опухолевых (Hep2, HepG2 MCF7) и неопухолевых (MRC5) клеточных линиях способствует выявлению наиболее перспективных подходов в дизайне эффективных препаратов для химиотерапии. Таким образом, в работе представлен цельный спектр поэтапных исследований: разработка синтеза, систематическое выявление влияния специфики молекулярной структуры лигандов на молекулярное и кристаллическое строение комплексов с разными ионами металлов, характеристика и паспортизация получаемых веществ, изучение поведения и реорганизации молекулярных структур в растворах, исследование потенциала их противоопухолевой активности.

Диссертация построена по традиционному принципу и состоит из разделов: введение, литературный обзор, экспериментальная часть, результаты и обсуждение, заключение основные результаты и выводы, списка цитируемой литературы (171 источник) и 6 приложений. Работа изложена на 190 страницах машинописного текста (включая приложение) и содержит 76 рисунков, 5 схем и 12 таблиц.

В главе «**Введение**» автором обоснована актуальность и степень разработанности темы исследования, сформулирована цель и постановка конкретных задач для ее достижения, представлена научная новизна, теоретическая и практическая значимость, а также методология и методы диссертационного исследования, приведены положения, выносимые на защиту, личный вклад автора, сведения о публикациях и апробации работы на научных конференциях и степени достоверности результатов исследования.

Глава «**Литературный обзор**» разделена на три части, после изложения которых сделано обобщающее заключение. В первой части рассматриваются функциональные свойства тетразолил-замещенных производных в целом, особое внимание уделяется биологической активности и разнообразию способов их координации центральным атомом. После этого во второй части, самой большой по объему, рассмотрены известные к настоящему времени комплексы 3*d*-металлов с тетразолами, имеющими в 5ом положении заместители с карбоксильной группой или фенильным кольцом. В конце этой части кратко представлена информация о потенциальных возможностях

применения подобных соединений. В третьей части описаны ключевые свойства производных 2,2'-бипиридила/1,10-фенантролина, особое внимание уделено работам по изучению механизма их цитотоксической активности. Автору диссертации удалось систематизировать достаточно разнородные данные по координационным соединениям с двумя выделенными ею типами тетразолил-замещенных лигандов, что позволило представить цели и задачи исследований настоящей диссертационной работы в обобщающем заключении. На основе представленных данных Е.А. Ермаковой сделаны выводы о перспективности систематической разработки синтеза комплексов 3*d*-металлов с производными 5-тетразолов с целью расширения круга соединений, проявляющих биологическую активность, что предопределяет актуальность и цели диссертационной работы.

В главе «**Экспериментальная часть**» приведены данные об использованных в исследовании исходных реактивах, методики синтеза целевых комплексов, условия получения монокристаллов, представлены методы характеристики и паспортизации полученных веществ (элементный, рентгенофазовый, термогравиметрический анализ, ИК спектроскопия), экспериментальные методы исследования молекулярной и кристаллической структуры, и дополнительные методы исследования полученных соединений, в том числе их поведения в растворах (ЭПР, ЯМР, оптическая спектроскопия, спектроскопия диффузного отражения, кондуктометрия, масс-спектрометрия). Отдельный подраздел отведен для краткого описания метода изучения цитостатической и цитотоксической активности. Описание экспериментов достаточно представительно, чтобы убедиться в достоверности полученных результатов и корректном использовании привлеченной приборной базы.

Глава «**Результаты и обсуждение**» разделена на три смысловые части. В первом разделе рассматривается синтез и характеристика полученных соединений. Раздел начинается с краткого сравнительного представления сколько комплексов на основе целенаправленно выбранных вариаций тетразолил-замещенных лигандов было описано в литературе ранее и изучалась ли для них цитотоксическая активность, а также сколько получено в настоящей работе. Далее в двух подразделах рассматриваются полученные данные для комплексов с 1*H*-тетразолил-5-илуксусной кислотой и 5-(4-хлорфенил)-1*H*-тетразолом. Особенности молекулярного и кристаллического строения, полученные по данным РСА или другими методами, рассматриваются последовательно для разных ионов 3*d*-металлов. Особый интерес представляет произведенный анализ взаимосвязи между структурой лигандов и молекулярной структурой образующихся комплексов, а также типами межмолекулярных контактов. Во второй части обсуждаются результаты исследования поведения полученных комплексов в растворах в рамках изучения стабильности образующихся при их растворении форм, а также рассматриваются предположения об их составе и строении. Третья часть посвящена изучению цитотоксической активности целевых соединений. Особую ценность представляет то, что для всех соединений были проведены исследования на трех опухолевых (Нер2, НерG2 MCF7) и одной неопухолевой (MRC5) клеточных линиях, что позволило получить объемный и цельный массив данных по цитотоксической/цитостатической активности и выявить координационные соединения перспективные для противоопухолевой терапии.

В конце диссертации приведены «Заключение» и «Основные результаты и выводы», сформулированные диссертантом по результатам проведенного им исследования. Они вполне обоснованы и отражают основные достижения диссертационной работы Е. А. Ермаковой.

В целом диссертационная работа производит положительное впечатление как по объему и новизне полученных результатов, так и по качеству их изложения. Однако при ознакомлении с текстом работы возникли **вопросы и замечания**:

- в тексте диссертации в явном виде отсутствует обоснование, по какому принципу произведен выбор *1H*-тетразолил-5-илуксусной кислоты и 5-(4-хлорфенил)-*1H*-тетразола среди других упоминаемых производных 5-тетразола для конструирования комплексов с противоопухолевой активностью.
- при исследовании твердофазных образцов 5-10 методом ЭПР спектроскопии сделаны некоторые выводы о строении координационных узлов. Но впоследствии они не сопоставляются с приведенными данными РСА для комплексов 9 и 10.
- для ряда комплексов кроме основной охарактеризованной формы при кристаллизации из тех же синтетических систем были получены и другие, отличные по составу и строению. Для большинства из них в тексте диссертации в явном виде отсутствует информация о том, насколько полно они были охарактеризованы (для некоторых приведены данные РСА и РФА, но они не упоминаются в таблицах 1 и 3). Насколько сходны их супрамолекулярная организация с таковой для основной фазы при сохранении молекулярной структуры, т.е. когда по составу они отличаются только разными кристаллизационными молекулами растворителей? Совпадают ли какие-либо из дополнительно полученных при кристаллизации форм с теми, что предположительно образуются при трансформации комплексов в растворах?
- методика исследования цитотоксической/цитостатической активности изложена очень кратко. Так отсутствует информация о том, как подбирался диапазон концентраций тестируемых веществ, в каком диапазоне варьировалась концентрация, сколько проб с одним и тем же веществом одной концентрации параллельно тестировалось.
- при обсуждении цитотоксической/цитостатической активности было бы хорошо привести сравнения не только с уже используемыми в клинической практике противоопухолевыми препаратами на основе комплексов платины, но и с успешно прошедшими доклинические испытания координационными соединениями на основе меди(II) *Cas II-gly* и *Cas II-ia* [147, 148], а также с исследованными ранее в работе [37] комплексами меди(II) с 5-(4-хлорфенил)-*1H*-тетразолом.

Следует отметить значительное количество опечаток, неудачных выражений (например, «кобальт(II) с $(L^1)^{2-}$ входит в качестве лиганда»), формулировок и другие небрежности в оформлении текста диссертации. Некоторые из недочетов изложения приводят к сложностям восприятия текста диссертации или вводят в заблуждение читателя:

- отсутствие в начале текста диссертации полного списка структурных формульных обозначений лигандов, упоминаемых в литературном обзоре и используемых в данной работе, а также непродуманная система их обозначения создает ряд неудобств для восприятия изложенного материала. Так, структурные формульные обозначения, использованных при синтезе координационных соединений лигандов, появляются только на с.53, т.е. в начале экспериментальной части. При этом в литературном обзоре уже были рассмотрены некоторые из этих и другие лиганды, в ряде случаев их достаточно сложно распознать на рисунках с молекулярным строением комплексов. Также часть условных обозначений не вошла в список сокращений, а под обозначением "L" в разных частях текста литературного обзора фигурирует три или более разных лиганда, включая, по всей видимости, опечатку на с. 50.

- схематическое обозначение с нумерацией положений атомов в тетразольном цикле возникает только на рис. 7 с. 6, т.е. после введения и рис. 2-4 в литературном обзоре. Ее появление во введении и приведение всех обозначений атомов N в замещенных производных тетразола к единому виду в литературном обзоре (часто используются обозначения авторов статей, исходивших из данных PCA) существенно бы облегчило восприятие описываемых способов координации лигандов и особенностей супрамолекулярного строения комплексов.

- ссылки 155, 156, 157, 158 в разделе 3.1 дублируют введенные ранее 104, 103, 109, 100, соответственно; это сбивает с толку и мешает эффективному восприятию приведенных рассуждений.

- рисунки 7 и 8 в печатной версии автореферата не были адаптированы к черно-белому варианту, из-за чего оказались неинформативны по сравнению с ПДФ-версиями.

Приведенные замечания и вопросы носят частный характер и не снижают общую положительную оценку диссертационной работы Е.А. Ермаковой.

По материалам диссертации опубликовано 4 статьи в журналах Polyhedron, New J. Chem, Transition Met. Chem., Inorg. Chim. Acta, соответствующих требованиям ВАК РФ к ведущим рецензируемым научным изданиям. Результаты диссертационного исследования были представлены на 6 российских и зарубежных тематических конференциях.

Таким образом, диссертационная работа Е.А. Ермаковой представляет собой актуальное и законченное исследование, выполненное на высоком современном уровне. Автореферат отражает содержание диссертации, а ее оформление соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям.

Результаты диссертационной работы могут быть рекомендованы для использования в таких научных центрах как Институт металлоорганической химии им. Г.А. Разуваева, Московский государственный университет, Российский химико-технологический институт им. Д.И. Менделеева, Институт общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова, Казанский Государственный университет, Санкт-Петербургский государственный университет, Новосибирский государственный университет, Южный федеральный университет и других НИИ и ВУЗах, специализирующихся на поисковых работах в области неорганической химии и смежных научно-исследовательских сферах.

Диссертационная работа Ермаковой Екатерины Андреевны соответствует следующим направлениям исследований специальности 1.4.1. Неорганическая химия (химические науки): п.1 «Фундаментальные основы получения объектов исследования неорганической химии и материалов на их основе», п.2 «Дизайн и синтез новых неорганических соединений и особо чистых веществ с заданными свойствами», п.5 «Взаимосвязь между составом, строением и свойствами неорганических соединений. Неорганические наноструктурированные материалы» и п.7 «Процессы комплексообразования и реакционная способность координационных соединений, реакции координированных лигандов».

Диссертационная работа «Комплексы 3d-металлов (Mn(II), Ni(II), Cu(II), Zn(II)) с лигандами на основе тетразола и пиридина: синтез, строение и цитотоксические свойства» по объему выполненных исследований, актуальности, научной новизне и практической значимости соответствует требованиям пунктов 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 г. (в действующей редакции от 25.01.2024 г.), а ее автор – Ермакова Екатерина Андреевна, – безусловно, заслуживает присуждения ей ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.1. Неорганическая химия.

Диссертационная работа Е.А. Ермаковой была заслушана на общеинститутском семинаре МТЦ СО РАН 03 апреля 2025 года, отзыв на диссертационную работу заслушан и утвержден на заседании ученого совета МТЦ СО РАН (протокол № 5 от 29.04.2025 г.).

Отзыв подготовила:

Старший научный сотрудник Лаборатории многоспиновых координационных соединений ФГБУН Института «Международный томографический центр» Сибирского отделения РАН (МТЦ СО РАН), кандидат химических наук

Марюнина Ксения Юрьевна
29.04.2025 г.

630090, г. Новосибирск,
ул. Институтская, 3а;
Тел. +7 (383) 3331945
e-mail: mks@tomo.nsc.ru

интернет сайт: <https://www.tomo.nsc.ru/>

Подпись Марюниной К.Ю. заверяю
Ученый секретарь Института
«Международный томографический центр»
Сибирского отделения РАН
доктор химических наук



Романченко Г.В.