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 ЕРМАКОВОЙ ЕКАТЕРИНЫ АНДРЕЕВНЫ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА НАУК

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 21 мая 2025 года № 9

О присуждении Ермаковой Екатерине Андреевне, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата химических наук.

Диссертация «Комплексы 3d-металлов (Mn(II), Ni(II), Cu(II), Zn(II)) с лигандами на основе тетразола и пиридина: синтез, строение и цитотоксические свойства» по специальности 1.4.1. Неорганическая химия принята к защите 19.03.2025 г. (протокол заседания № 5) 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 Ермакова Екатерина Андреевна, 22 февраля 1999 года рождения, в 2022 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 сентября 2022 г. по апрель 2025 г. Ермакова Екатерина Андреевна обучалась в очной аспирантуре ИНХ СО РАН; с ноября 2022 г. по настоящее время 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:

Луценко Ирина Александровна, доктор химических наук, доцент, ведущий научный сотрудник Лаборатории химии координационных полиядерных соединений, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова Российской академии наук, г. Москва;

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

дали **положительные** отзывы на диссертацию.

Ведущая организация Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт «Международный томографический центр» Сибирского отделения РАН, г. Новосибирск в своем **положительном** отзыве, подписанном доктором физико-математических наук, профессором РАН Фединым Матвеем Владимировичем, подготовленном Марюниной Ксенией Юрьевной, кандидатом химических наук, старшим научным сотрудником Лаборатории многоспиновых координационных соединений, указала, что диссертационная работа 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» представляет собой законченную научно-квалификационную работу, которая по актуальности, научному уровню проведенных исследований, новизне и значимости полученных результатов, личному вкладу автора полностью соответствует критериям, предъявляемым к кандидатским диссертациям в соответствии с пунктами 9-11, 13, 14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842 в действующей редакции, а ее автор, Ермакова Екатерина Андреевна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.1. Неорганическая химия. Отзыв заслушан и обсужден на общеинститутском семинаре ФГБУН Институт «Международный томографический центр» Сибирского отделения РАН (протокол № 5 от 29 апреля 2025 года).

Соискатель имеет 41 опубликованную работу, в том числе 9 работ по теме диссертации, из них в рецензируемых научных изданиях опубликовано 4 статьи. Все журналы входят в Перечень изданий, рекомендованных ВАК РФ для публикации результатов диссертационных исследований, и индексируются базами данных Web of Science и Scopus. Общий объем опубликованных по теме диссертации работ составляет 50 стр. (6,2 печ. л.), личный вклад автора – 4,6 печ. л. Недостоверные сведения о работах, опубликованных автором диссертации, отсутствуют.

Наиболее значимые работы по теме диссертации:

1. Ermakova E.A., Golubeva J.A., Smirnova K.S., Klyushova L.S., Eltsov I.V., Zubenko A.A., Fetisov L.N., Svyatogorova A.E., Lider E.V. Bioactive mixed-ligand zinc(II) complexes with 1H-tetrazole-5-acetic acid and oligopyridine derivatives // Polyhedron. – 2023. – V. 230. – 116213.

2. Ermakova E.A., Golubeva Y.A., Smirnova K.S., Klyushova L.S., Berezin A.S., Fetisov L.N., Svyatogorova A.E., Andros N.O., Zubenko A.A., Lider E.V. Cytotoxic mixed-ligand

copper(II) complexes with 1H-tetrazole-5-acetic acid and oligopyridine derivatives // New J. Chem. – 2023. – V. 47(19). – P. 9472-9482.

3. Ermakova E.A., Golubeva Y.A., Smirnova K.S., Klyushova L.S., Sheven' D.G., Lider E.V. Synthesis, structural characterization and cytotoxicity of nickel(II) complexes with 1H-tetrazole-5-acetic acid and oligopyridines // Transition Met. Chem. – 2024 – V. 49. – P. 183-193.

4. Ermakova E.A., Golubeva Y.A., Smirnova K.S., Klyushova L.S., Eltsov I.V., Sheven' D.G., Fetisov L.N., Svyatogorova A.E., Zubenko A.A., Lider E.V. Synthesis, structure and biological properties of the zinc(II) complexes with 5-(4-chlorophenyl)-1H-tetrazole and oligopyridine derivatives» // Inorg. Chim. Acta. – 2024. – V. 571. – 122217.

На диссертацию и автореферат диссертации поступило семь отзывов. Все отзывы положительные и содержат замечания. Отзывы поступили от:

1. **Шакировой Ольги Григорьевны**, д.х.н., доцента, заведующей кафедрой «Химия и химические технологии», ФГБОУ ВО «Комсомольский-на-Амуре государственный университет». Отзыв содержит замечания: «Для указанного ряда соединений Ермаковой Е.А. удалось выявить закономерности «структура-свойство», что позволяет рассматривать результаты работы как фундаментальную базу для последующего дизайна новых соединений с заданной биологической активностью. Однако следует отметить, что исследование цитотоксической активности проведено только на четырех клеточных линиях клеток in vitro, также недостаточно детализированы механизмы цитотоксического действия на молекулярном уровне. Расширение набора биологических моделей позволило бы глубже оценить фармакологический потенциал соединений. Для ряда соединений наблюдается нестабильность в растворе, перераспределение лигандов или диссоциация в водных и физиологических средах, что может ограничивать их практическое применение как потенциальных лекарственных средств без дальнейшей модификации. На мой взгляд, автореферат пересыщен таблицами, методы характеризации каждого комплекса в них указаны чересчур подробно, но неинформативно – да, сделан CHN, а с какой точностью? Таблица 4 (Цитотоксическая активность) и таблица 5 (Индексы селективности) имеют одинаковые легенды (IC_{50}, мкм), но разные данные для опорного Цисплатина. Это затрудняет восприятие отдельных разделов без знакомства с полным текстом диссертации».

2. **Поткина Владимира Ивановича**, д.х.н., профессора, академика НАН Беларуси, заведующего лабораторией химии гетероциклических соединений, ГНУ «Институт физико-органической химии Национальной академии наук Беларуси». Отзыв содержит замечание: «Существенных замечаний по автореферату нет, можно лишь отметить небольшие стилистические погрешности в некоторых местах текста, что не влияет на общую положительную оценку».

3. **Бурлова Анатолия Сергеевича**, к.х.н., доцента, главного научного сотрудника Отдела координационных соединений Научно-исследовательского института физической и органической, ФГАОУ ВО «Южный федеральный университет». Отзыв содержит замечание: «В качестве небольшого уточнения: было бы полезно обсудить возможные причины, почему для некоторых комплексов не удалось достичь цитотоксического эффекта. Это связано с влиянием структуры лигандов или координационного окружения металла, или вида металла?».

4. **Кинжалова Михаила Андреевича**, д.х.н., доцента, доцента Кафедры физической органической химии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет». Отзыв содержит замечания: «1. В отношении интерпретации структуроопределяющего влияния π-π-взаимодействий на супрамолекулярную структуру хотелось бы услышать более развернутое обоснование. Учитывая, что энергия π-π-взаимодействия ароматических систем, особенно лишенных выраженных электронодонорных или электроноакцепторных заместителей, обычно невелика, возможно, стоило бы дополнить структурный анализ квантово-химическими расчетами и более детальным рассмотрением других типов конкурирующих межмолекулярных контактов (например, ван-дер-вальсовых или C-H··· π-взаимодействий) в стабилизацию супрамолекулярных ансамблей. 2. Интересно было бы узнать, рассматривал ли автор в своём исследовании возможное объяснение наблюдаемого различия в электропроводности комплексов **26-29** и **30-31** с позиции сниженной ионной подвижности биядерных структур **26-29** в сравнении с моноядерными аналогами **30-31**?»

5. **Волынкина Виталия Анатольевича**, к.х.н., доцента, заведующего Кафедрой общей, неорганической химии и ИВТ в химии, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный университет» (КубГУ) и **Букова Николая Николаевича**, д.х.н., профессора, профессора Кафедры общей, неорганической химии и ИВТ в химии КубГУ. Отзыв содержит замечания: «Во-первых, в автореферате нет объяснения причин успешного получения комплексов при применении твердых солей ацетатов металлов. Во-вторых, неубедительным считаем наличие π-стэкинга между ароматическими кольцами, находящимися на расстояниях больших 6 Å (рис. 2а), в отличие от ситуации, показанной на рис. 4б и 5а, где π-стэкинг возможен. В-третьих, нет объяснения экспериментально обнаруженным фактам непараллельности ароматических колец 5-(4-хлорфенил)-1*H*-тетразола (рис. 4, 5)».

6. **Ельцова Ильи Владимировича**, к.х.н., доцента, доцента Кафедры общей химии, ФГАОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет». Отзыв содержит замечания: «1. В самом начале (стр.6) соискатель пишет: «Для исследования поведения комплексных соединений в биосовместимых растворах…». Однако в дальнейшем неоднократно упоминаются исследования растворов в этаноле и ДМСО. И если про этанол еще можно сказать, что он совместим в определенных дозах с

биообъектами, то использование в данном случае ДМСО вызывает определенных скепсис. 2. На стр. 11 приведена структура полимерно-цепочечного комплекса 11а. При этом в тексте автореферата говорится о «π-стэкинге, который наблюдается между соседними молекулами L^{N-N}». Однако, судя по приведенной структуре, расстояние между молекулами диметилфенантролина велико (не менее 4,5Å) и говорить о π-стэкинг-взаимодействии в данном случае опрометчиво (J. Chem. Soc., Dalton Trans., 2000, 3885-3896). 3. В таблице 1 приведено 15 соединений с указанием различных методов, которыми они были охарактеризованы. Одна часть диамагнитных комплексов была исследованы методом ЯМР, а другая – нет. Аналогичная ситуация касается и некоторых парамагнитных соединений: где-то использован метод ЭПР, а где-то нет. Хотелось бы узнать причину подобной избирательности в характеризации соединений».

7. **Зориной-Тихоновой Екатерины Николаевны**, к.х.н., старшего научного сотрудника Лаборатории химии координационных полиядерных соединений, ФГБУН Институт общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова РАН. Отзыв содержит вопрос: «В работе отсутствуют данные по получению соединений никеля(II) с 5-(4-хлорфенил)-1Н-тетразолом. При этом автор пишет, что такие данные отсутствуют и в литературе. Проводились ли исследования по синтезу соответствующих комплексов?».

Все отзывы заканчиваются выводом, что диссертационная работа Ермаковой Екатерины Андреевны **полностью соответствует** требованиям, предъявляемым 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 ведущей организации обосновывается ее лидирующей позицией в области изучения магнитных и фотохимических свойств координационных соединений с органическими лигандами. Выбор в качестве официального оппонента д.х.н., доцента Луценко Ирины Александровны обусловлен ее высокой квалификацией как в химии координационных соединений переходных металлов с различными классами органических лигандов, так и в области медицинской химии. Выбор в качестве официального оппонента к.х.н. Назарова Алексея Анатольевича обосновывается его высокой квалификацией в области синтеза координационных соединений переходных металлов, исследования различных биологических свойств этих соединений, в частности, антипролиферативных.

Диссертационный совет отмечает, что в результате выполненных соискателем исследований:

синтезировано и охарактеризовано 31 новое координационное соединение металлов первого переходного ряда с производными тетразола и пиридина;

установлены кристаллические структуры ряда комплексов методом РСА монокристаллов;

показано, что анион 1*H*-тетразол-5-илуксусной кислоты может координироваться различными способами благодаря наличию шести донорных атомов в структуре лиганда;

установлено, что для комплексов никеля(II) и меди(II) на основе 1*H*-тетразол-5-илацетата в растворах характерно перераспределение лигандов, а комплексы цинка(II) стабильны в растворе ДМСО. Для моноядерных комплексов марганца(II) и цинка(II) на основе 5-(4-хлорфенил)-1*H*-тетразола в растворах характерно перераспределение лигандов, а биядерные комплексы цинка(II) переходят в соответствующие нейтральные мономеры;

исследованы цитотоксические свойства ацетатов металлов, лигандов и полученных комплексов на опухолевых и неопухолевой клеточных линиях человека. Показано, что для комплексов цинка(II) характерно проявление цитостатических свойств, а марганца(II) и меди(II) – цитотоксических. Установлено влияние используемого производного 1,10-фенантролина/2,2′-бипиридина на активность соединений: при переходе от 2,2′-бипиридина к замещенным производным 1,10-фенантролина наблюдается увеличение значений LC_{50} и IC_{50};

установлено, что ряд комплексов меди(II) и комплекс цинка(II) на основе 1*H*-тетразол-5-илацетата селективны к клеткам гепатоцеллюлярной карциномы и аденокарциномы молочной железы, соответственно. Кроме того, для комплексов марганца(II) на основе 5-(4-хлорфенил)-1*H*-тетразола и 1,10-фенантролин-5,6-диона выявлена селективность к клеткам гепатоцеллюлярной карциномы и аденокарциномы молочной железы.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

получена фундаментальная информация в области координационной химии о методах синтеза новых координационных соединений 3*d*-металлов с производными тетразола и 1,10-фенантролина/ 2,2′-бипиридина;

полученные структурные данные 20 соединений ***депонированы*** в Кембриджский банк структурных данных и стали доступными для мировой научной общественности;

выявлены закономерности изменения цитотоксической активности в зависимости от выбранного иона металла и производного 1,10-фенантролина/2,2′-бипиридина.

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

разработаны методики синтеза цитотоксичных и цитостатичных координационных соединений металлов первого переходного ряда, содержащих производные тетразола и пиридина;

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

получены координационные соединения марганца(II) и меди(II) на основе 1,10-фенантролина и производных тетразола, которые проявляют выраженную селективную цитотоксическую активность, сравнимую и даже превышающую активность цисплатина, и ***могут являться*** потенциальными противоопухолевыми агентами.

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

Личный вклад соискателя заключается в разработке методик и синтезе разнолигандных комплексов 3*d*-металлов с производными тетразола и 1,10-фенантролина/2,2′-бипиридина; подборе условий для роста монокристаллов, пригодных для рентгеноструктурного анализа; исследовании поведения комплексов в биосовместимых растворах с помощью методов оптической спектроскопии и кондуктометрии. Помимо этого, диссертант производил пробоподготовку для регистрации спектров ЯМР, ЭПР, СДО, а также масс-спектров, и участвовал в обсуждении и интерпретации полученных результатов. Исследование по изучению цитотоксической и цитостатической активности, обработка и интерпретация полученных результатов выполнены совместно с к.б.н. Л.С. Клюшовой. Автор диссертационной работы активно участвовал в процессе постановки задач, планировании экспериментов, обработке данных, полученных с помощью физико-химических методов, и формулировании выводов. Обсуждение полученных результатов, подготовка статей и докладов на конференциях осуществлялись автором диссертационной работы совместно с научным руководителем и другими соавторами.

В ходе защиты диссертации были высказаны следующие критические замечания: исследуемые комплексы более точно называть комплексами с анионами 1*H*-тетразол-5-илуксусной кислоты, а не с самой 1*H*-тетразол-5-илуксусной кислотой; строение координационной сферы меди(II) в твердой фазе и в растворе можно было бы сравнивать по значениям g-факторов, полученных из ЭПР спектров.

Соискатель Ермакова Е.А. ответила на задаваемые в ходе заседания вопросы, согласилась с замечанием о наименовании комплексов. По вопросу о g-факторах пояснила, что их сравнение для твердой фазы и раствора не проводили, но это замечание будет учтено в дальнейшей работе.

На заседании 21 мая 2025 г., протокол № 9, диссертационный совет принял решение за проведенное систематическое исследование, посвященное синтезу и характеризации комплексов марганца(II), никеля(II) меди(II) и цинка(II) с производными тетразола и

пиридина, а также изучению цитотоксических свойств полученных соединений, которое является важной научной задачей и вносит 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 Ермаковой Екатерине Андреевне ученую степень кандидата химических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 25 (двадцати пяти) человек, из них 10 (десять) докторов наук по специальности 1.4.1. Неорганическая химия, участвовавших в заседании, из 30 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за присуждение ученой степени – 25 (двадцать пять), против – 0 (нет), недействительных бюллетеней – 0 (нет).

Председатель диссертационного совета
д.х.н., чл.-к. РАН Федин Владимир Петрович

Ученый секретарь диссертационного совета
д.х.н., доцент Потапов Андрей Сергеевич

21 мая 2025 г.

Подпись Федина В.П., Потапова А.С.
Заверяю О.А. Герасько
Ученый секретарь ИНХ СО РАН
«21» 05 2025