

ОТЗЫВ

официального оппонента

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

Диссертация Е.А. Ермаковой «Комплексы 3d-металлов (Mn(II), Ni(II), Cu(II), Zn(II)) с лигандами на основе тетразола и пиридина: синтез, строение и цитотоксические свойства» посвящена одному из активно развивающихся направлений бионеорганической, координационной и медицинской химии, а именно разработке новых соединений на основе комплексов биогенных d-металлов с N-донорными лигандами в качестве противомикробных и антипролиферативных агентов. Поиск новых молекул, которые эффективно бы воздействовали на микробные или атипические (раковые) клетки является важной задачей на современном этапе разработки химиотерапевтических агентов. Кроме этого, добавляется проблема резистентности к уже действующим лекарственным препаратам. Очевидно, что требуются новые молекулы, с новыми мишенями, механизмами, способные перевести эту проблему в новую плоскость. Применение металлосодержащих соединений, в частности, может значительно расширить эффекты воздействия на патогенные организмы или опухолевые процессы. Поэтому, разрабатываемая тема диссертационного исследования является, безусловно, **актуальной**.

Объектами исследования выступили новые координационные соединения марганца(II), никеля(II), меди(II) и цинка(II) с производными тетразола и 1,10-фенантролина/2,2'-бипиридина. Структуры координационных соединений разрешены прямым методом – рентгеноструктурным анализом. В связи с этим достоверность полученной информации о новых соединениях не вызывает сомнений. Установление состава, физико-химических и биологических свойств всех синтезированных соединений проводилось с

использованием элементного, термогравиметрического, рентгенофазового анализа; СДО, ИК- и ЭПР-спектроскопии. Для исследования поведения комплексных соединений в биосовместимых растворах использованы следующие методы: кондуктометрия, оптическая и ЯМР-спектроскопия, масс-спектрометрия, а также ЭПР- спектроскопия замороженных растворов для комплексов меди(II). Изучение биологических свойств (цитотоксической и цитостатической активности) *in vitro* проведено с помощью флуоресцентной микроскопии с применением высокопроизводительного скрининга.

Научная новизна работы характеризуется следующими моментами:

- разработаны методики синтеза новых разнолигандных координационных соединений 3d-металлов (марганец(II), никель(II), медь(II) и цинк(II)) с производными тетразола – 1*H*-тетразол-5-илуксусной кислотой (H₂L¹) и 5-(4-хлорфенил)- 1*H*-тетразолом (HL²), – и 1,10-фенантролина/2,2'-бипиридина. Получено и охарактеризовано различными физико-химическими методами 31 новое соединение, для большинства из которых методом рентгеноструктурного анализа установлены молекулярные и кристаллические структуры;
- согласно экспериментальным данным для комплексов меди(II) и цинка(II) на основе 1*H*-тетразол-5-илуксусной кислоты характерно образование полимерных цепочек за счет мостиковой функции тетразолатного цикла. Для комплексов никеля(II) с этим же лигандом свойственно образование мооядерных соединений. Для комплексов цинка(II) на основе 5-(4-хлорфенил)-1*H*- тетразола характерно образование биядерных соединений, где тетразолатный цикл проявляет мостиковую функцию, при этом комплексы марганца(II) –мооядерные. Кроме того, наличие π -стэкинга в большинстве соединений приводит к образованию супрамолекулярных структур;
- детально изучено поведение и стабильность полученных форм комплексов в биосовместимых растворах с течением времени, для комплексов марганца(II) и цинка(II) на основе 5-(4-хлорфенил)-1*H*-тетразола предложены схемы

диссоциации соединений. Показано, что образующиеся формы стабильны в водных растворах в течении 48 ч;

- изучена цитотоксическая и цитостатическая активность полученных соединений на опухолевых (Hep2, HepG2, MCF7) и неопухолевой (MRC5) клеточных линиях. Показано, что наиболее цитотоксичными являются комплексы меди(II) с H_2L^1 и комплексы марганца(II) с HL^2 , содержащие в составе производные 1,10-фенантролина. Все остальные комплексы проявляют цитостатические свойства, при этом наиболее выражена активность у комплексов цинка(II) на основе производных 1,10-фенантролина. Кроме того, часть комплексов продемонстрировала высокую селективность действия к опухолевым клеткам.

Теоретическая и практическая значимость.

Получена фундаментальная информация в области координационной химии о методах синтеза новых координационных соединений 3d-металлов с производными тетразола и 1,10-фенантролина/2,2'-бипиридина, их кристаллической и молекулярной структуре, цитотоксической и цитостатической активности. В Кембриджский банк структурных данных депонированы структурные данные 20 соединений, которые доступны для мировой научной общественности. Закономерности изменения цитотоксической активности, полученные в рамках выполнения диссертационной работы, в зависимости от выбранного иона металла и производного 1,10-фенантролина/2,2'-бипиридина могут быть использованы в дальнейшем при дизайне противоопухолевых препаратов в медицинской химии. В практическом плане полученные комплексы с ярко выраженной цитотоксической активностью и высокой селективностью действия к опухолевым клеткам могут быть перспективными кандидатами в качестве противоопухолевых препаратов.

Степень достоверности и апробация результатов.

Все полученные в рамках диссертации результаты являются новыми. Они опубликованы в международных рецензируемых журналах, реферируемых в

базе данных РИНЦ, международных системах научного цитирования Web of Science и Scopus, а также 6 тезисов докладов на российских и зарубежных профильных конференциях. В связи с этим, *достоверность* полученных результатов не вызывает сомнений.

Структура диссертационной работы является общепринятой и состоит из введения, обзора литературы, экспериментальной части, обсуждения результатов, заключения, основных результатов и выводов, списка литературы и приложений. Введение содержит обоснование актуальности и степень разработанности темы исследования, выбор объектов исследования, включая формулировку цели и задач работы, научную новизну и практическую значимость, а также основные положения, выносимые на защиту. В первой главе проведен обзор научной литературы по производным тетразола, биологической активности и видам терапевтических эффектов, возникающих при участии замещенных тетразолов. Особое внимание уделено второй главе представлены реактивы, оборудование, синтез, выходы и физико-химические характеристики новых комплексов (данные ИК, ЯМР-спектроскопии, спектры диффузного отражения, электропроводность, масс-спектрометрические данные). Представлены экспериментальные данные по изучению цитотоксической и цитостатической активности. Глава 3 посвящена качественным и количественным особенностям проведения комплексообразования, а также пути повышения выходов реакции. Для 31 синтезированных новых комплексов Cu(II), Ni(II), Mn(II), Zn(II) разрешены структуры прямым методом РСА. Для установления точного состава комплекса, в частности внешнесферных компонентов, применялся метод ТГА, позволяющий оценить количество сольватных молекул растворителя. Фазовая однородность и чистота полученных соединений подтверждена рентгенофазовым анализом. Физико-химические свойства при растворении были изучены методами ЯМР- и оптической спектроскопии, масс-спектрометрии, кондуктометрии, а также ЭПР-спектроскопии (для

замороженных растворов комплексов меди(II) с H₂L1. Для ряда комплексов цитостатическая активности в отношении тестовых раковых линий и здоровых фибробластов. Эта часть работы, несомненно, представляет **практическую значимость** диссертационного исследования. В разделе «Заключение» сделаны выводы, отражающие основные достижения диссертанта, а сами Выводы – логичны и понятны. Текст диссертации изложен грамотным научным языком, практически не содержит орфографических и стилистических опечаток; графический материал полностью соответствует обсуждаемому материалу.

Основные результаты диссертации опубликованы в 4 научных статьях в специализированных научных изданиях, рекомендованных для защиты диссертаций, а также представлялись на профильных конференциях.

Оценивая диссертационную работу Ермаковой Екатерины Андреевны в целом, по совокупности полученных результатов, следует отметить, что она выполнена на современном экспериментальном уровне и вносит существенный вклад в развитие координационной химии комплексов 3d-металлов с 5-замещенными производными тетразола, а также демонстрирует потенциал дальнейшего исследования соединений-лидеров в качестве потенциальных противоопухолевых агентов.

Принципиальных замечаний по работе нет. Однако следует обозначить некоторые **вопросы и пожелания** по представленной работе:

В актуальности темы речь идет о комплексах металлов с различными видами биологической активности, поэтому в литературном обзоре возможно следовало бы несколько шире рассмотреть комплексы не только со структурной точки зрения, а в аспекте «структура-противоопухолевая активность»;

Комплексы 17 и 18 характеризуются небольшими выходами (35% и 33%, соответственно). В представленных спектрах РФА (Рис. П18 б,в) очевидно, что продукт не полностью соответствует теоретическим спектрам. Возможно ли

оценить чистоту продукта (%)? (Данный показатель важен при исследовании биологической активности);

При совмещении данных ТГА (Рис. П2) для комплексов 1-3 некорректно была перенесена кривая для 1 (десорбция сольватных молекул этанола составляет около 13%, что на кривой потери массы (ТГ), должно отражаться около 87%); Для положительных ионов $Zn(II)$ в Рис. П53 не обозначены квадратными скобками внутренняя координационная сфера (как для $Mn(II)$).

Вместе с тем, отмеченные замечания не являются принципиальными и носят частный характер. Диссертация полностью соответствует требованиям, предъявляемым ВАК РФ к диссертациям на соискание ученой степени кандидата химических наук в соответствии с п.п. 9-14 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (в действующей редакции от 25.01.2024 г.), а ее автор Ермакова Екатерина Андреевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.1. – «Неорганическая химия» (химические науки).

Официальный оппонент:

Доктор химических наук,
Ведущий научный сотрудник
Федеральное государственное бюджетное
учреждение науки «Институт общей и
неорганической химии имени
Н.С. Курнакова РАН»
Луценко Ирина Александровна

28.04.2025 г.

Контактные данные:

Тел.: 8(925)6322939, e-mail: irinalu05@rambler.ru
Специальность, по которой официальным оппонентом
защита диссертация:
02.00.01 – Неорганическая химия
Адрес места работы:
119991 Москва, Ленинский пр., д.31.
Институт общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова

Подпись руки Луценко И.А.
удостоверяю Зинишкова М.
Зав. протокольным
отд. ИОНХ РАН