

УТВЕРЖДАЮ

Директор Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт неорганической химии им. А.В. Николаева Сибирского отделения Российской академии наук

д.х.н., профессор РАН  К.А. Брылев

«19» февраля 2025 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт неорганической химии им. А.В. Николаева Сибирского отделения Российской академии наук

Диссертация Ермаковой Екатерины Андреевны на тему «Комплексы 3d-металлов (Mn(II), Ni(II), Cu(II), Zn(II)) с лигандами на основе тетразола и пиридина: синтез, строение и цитотоксические свойства» на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.1. Неорганическая химия выполнена в Лаборатории металл-органических координационных полимеров Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт неорганической химии им. А.В. Николаева Сибирского отделения Российской академии наук (ИНХ СО РАН). В период подготовки диссертации с ноября 2022 г. по настоящее время Ермакова Екатерина Андреевна работает младшим научным сотрудником в Лаборатории металл-органических координационных полимеров ИНХ СО РАН. В 2022 г. окончила ФГАОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет» по специальности 04.05.01 «Фундаментальная и прикладная химия».

Справка о сданных кандидатских экзаменах выдана ФГБУН Института неорганической химии им. А.В. Николаева СО РАН 30 января 2025 года.

Научный руководитель – кандидат химических наук, старший научный сотрудник Лаборатории металл-органических координационных полимеров ИНХ СО РАН Лидер Елизавета Викторовна.

На семинаре отдела присутствовали: 63 сотрудника отдела и приглашенные, в том числе 8 докторов наук членов диссертационного совета 24.1.086.01 (д.х.н., профессор РАН Брылев К.А., д.х.н., профессор РАН Дыбцев Д.Н., д.х.н., доцент Костин Г.А., д.х.н., профессор Коренев С.В., д.х.н., профессор Миронов И.В., д.х.н., доцент Потапов А.С., д.х.н., профессор РАН Соколов М.Н., д.х.н., чл.-к. РАН Федин В.П.), 2 доктора наук (д.х.н. Гуцин А.Л., д.х.н., профессор Лавренова Л.Г.) и 41 кандидат наук (к.х.н. Афонин М.Ю., к.х.н. Андриенко И.В., к.х.н. Бардин В.А., к.х.н. Баширов Д.А., к.х.н. Васильченко Д.Б., к.х.н. Вершинин М.А., к.х.н. Вегнер М.В., к.х.н. Виноградова К.А., к.х.н. Воротников Ю.А., к.х.н. Воротникова Н.А., к.х.н. Воробьева С.Н., к.х.н. Гайфулин Я.М., к.х.н. Голубева Ю.А., к.х.н. Гаркуль И.А., к.х.н. Давыдова М.П., к.х.н. Демаков П.А., к.х.н. Ермолаев А.В., к.х.н. Иванов А.А., к.б.н. Ключова Л.С., к.х.н. Кокина Т.Е., к.х.н. Коковкин В.В., к.х.н. Коновалов Д.И., к.х.н. Коваленко К.А., к.х.н. Лидер Е.В., к.х.н. Лысова А.А., к.х.н. Литвинова Ю.М., к.х.н. Макотченко Е.В., к.х.н. Петров П.А., к.х.н. Попов А.А., к.х.н. Поповецкий П.С., к.х.н. Подлипская Т.Ю., к.х.н. Плюсин П.Е., к.х.н. Руднева Ю.В., к.х.н. Савков Б.Ю., к.х.н. Смирнова К.С., к.х.н. Сеница Д.К., к.х.н. Самсоненко Д.Г., к.х.н. Стабников П.А., к.х.н. Пушкаревский Н.А., к.х.н. Уланчиков А.А., к.х.н. Филатов Е.Ю.).

Слушали: доклад соискателя Ермаковой Екатерины Андреевны по диссертационной работе «Комплексы 3d-металлов (Mn(II), Ni(II), Cu(II), Zn(II)) с лигандами на основе тетразола и пиридина: синтез, строение и цитотоксические свойства».

Рецензент – доктор химических наук, доцент, главный научный сотрудник Лаборатории химии редких платиновых металлов ИНХ СО РАН Костин Геннадий Александрович.

Вопросы задавали: чл.-к. РАН, д.х.н. Федин В.П. (Вы выявили соединения-лидеры с высокими индексами селективности. Можно ли сравнить их с данными по комплексам Casiopenas®? Можно ли переходить к более серьезным исследованиям в дальнейшем?), **д.х.н., профессор Корнев С.В.** (Можете пояснить таблицу на слайде 25? За счет чего в некоторых случаях данные выше контроля? Что такое «0 часов?»); **к.х.н. Филатов Е.Ю.** (Цитотоксичность комплексов меди за счет меди или лигандов? Как подтверждали чистоту соединений?); **д.х.н., профессор РАН Брылев К.А.** (Как проводили синтез и в каких условиях (температура, растворители и т.д.)? Как устойчивы полученные соединения в физиологических условиях?); **д.х.н., профессор РАН Соколов М.Н.** (Какие концентрации использовали в водных растворах?); **д.х.н., профессор Лавренова Л.Г.** (Проводили ли исследования в физиологических растворах? Прокомментируйте обозначения спектров); **д.х.н., профессор Миронов И.В.** (Насколько Вы уверены, что комплексы с концентрацией 10^{-5} М такие же, как Вы синтезировали? Почему наблюдаются изменения во времени в ЭСП? Поскольку все процессы должны быть быстрыми для ваших комплексов (они лабильные), то что же протекает тогда в растворах во времени?); **к.х.н. Иванов А.А.** (Какие соединения получены (полимеры, молекулярные) и как выбирали из них комплексы для биологических исследований? Сравниваете полученные данные с цисплатином, а какова токсичность исходных солей и лигандов?); **к.х.н. Руднева Ю.В.** (Синтез комплексов воспроизводим? С какими количествами комплексов Вы работали? Возможно ли масштабирование при необходимости?).

По результатам рассмотрения диссертационной работы «Комплексы 3d-металлов (Mn(II), Ni(II), Cu(II), Zn(II)) с лигандами на основе тетразола и пиридина: синтез, строение и цитотоксические свойства» принято следующее заключение:

Диссертационная работа Ермаковой Екатерины Андреевны выполнена в соответствии с программой фундаментальных научных исследований ИНХ СО РАН в период с 2022 по 2025 гг. по приоритетному направлению V.44. «Фундаментальные основы химии», программа ФНИ СО РАН V.44.4. «Развитие научных основ направленного синтеза новых неорганических и координационных соединений и функциональных материалов на их основе», базовый проект лаборатории V.44.4.1. Синтез, строение и функциональные свойства новых супрамолекулярных и комплексных соединений, в том числе координационных полимеров. Работа была поддержана грантами РФФИ № 20-73-10207 и № 20-73-10207 (Продление).

Личный вклад автора. Личный вклад автора заключается в разработке методик и синтезе разнолигандных комплексов 3d-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 на приборе IN Cell Analyzer 2200 (GE Healthcare, UK), обработка и интерпретация полученных результатов выполнены совместно с к.б.н. Л.С. Ключовой (НИИМББ ФИЦ ФТМ). 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.

Актуальность темы исследования. Применение комплексных соединений как терапевтических агентов является актуальным направлением современной медицинской химии. Имеется ряд примеров комплексов, используемых в клинической практике: цисплатин – для лечения раковых заболеваний, соединения серебра, являющиеся противомикробными агентами, и ауранофин – соединение золота, используемое для лечения ревматоидного артрита. Появление резистентности к терапии с течением времени и возникновение побочных эффектов к лекарствам мотивирует исследователей к поискам новых биологически активных соединений [1–4]. Комплексы на основе металлов, которые относятся к жизненно необходимым микроэлементам (железо, калий, кальций, кобальт, литий, магний, марганец, медь, натрий, никель, хром, цинк), являются перспективными в качестве противоопухолевых агентов, поскольку предполагается, что данные соединения будут иметь меньшие негативные последствия ввиду их присутствия в организме и участия в метаболизме.

Немаловажным фактором для дальнейших исследований является биологическая активность лигандов, поскольку биологические свойства зависят не только от природы металлов, но и от природы лигандов и функциональных групп, участвующих в координации. Тетразолы и их производные обладают широкими координационными возможностями благодаря наличию четырех атомов азота в цикле, способных к координации. Вследствие влияния различных факторов, таких как природа металла и аниона, наличие заместителей в производных тетразола, возможно получить комплексы разнообразного строения, и, как следствие, свойств. Кроме того, производные тетразола являются биологически активными веществами, проявляющими около двадцати видов биологической активности, таких как антибактериальная, противовоспалительная, противогрибковая, противовирусная и др. На мировом фармацевтическом рынке за последние 10–20 лет появились десятки высокоэффективных лекарственных средств, активные фармацевтические компоненты которых содержат тетразольный цикл. Ежегодно публикуются сотни работ, посвященных синтезу новых биологически активных тетразолов.

Таким образом, разработка методик синтеза и получение комплексов жизненно необходимых металлов с использованием производных тетразола в качестве лигандов, характеристика полученных соединений физико-химическими методами анализа и исследование цитотоксической и цитостатической активности является перспективной и актуальной задачей.

Научная новизна. В данном исследовании разработаны методики синтеза новых разнолигандных координационных соединений 3d-металлов (марганец(II), никель(II), медь(II) и цинк(II)) с производными тетразола – 1H-тетразол-5-илуксусной кислотой (H_2L^1) и 5-(4-хлорфенил)-1H-тетразолом (HL^2), – 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.

Большой объем работы составляет структурная характеристика комплексов, детально рассмотрены координационные способности лигандов. Согласно экспериментальным данным для комплексов меди(II) и цинка(II) на основе 1H-тетразол-5-илуксусной кислоты характерно образование полимерных цепочек за счет мостиковой функции тетразолатного цикла. Для комплексов никеля(II) с этим же лигандом характерно образование мономерных соединений. Для

комплексов цинка(II) на основе 5-(4-хлорфенил)-1H-тетразола характерно образование биядерных соединений, где тетразолатный цикл проявляет мостиковую функцию, при этом комплексы марганца(II) – моноядерные. 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)-1H-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 неопухолевого (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 работы. В рамках данного исследования 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.

Методология и методы диссертационного исследования. Работа выполнена в области синтетической химии координационных соединений. Методология исследования включает в себя разработку методик синтеза новых координационных соединений марганца(II), никеля(II), меди(II) и цинка(II) с производными тетразола и 1,10-фенантролина/2,2'-бипиридина, получение монокристаллов, пригодных для рентгеноструктурного анализа, подтверждение фазовой чистоты и состава комплексов, а также изучение цитотоксических и цитостатических свойств. Установление состава и строения всех синтезированных соединений проводилось с использованием элементного, термогравиметрического, рентгеноструктурного и 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.

Положения, выносимые на защиту:

- методики синтеза новых координационных соединений 3d-металлов с производными тетразола и 1,10-фенантролина/2,2'-бипиридина;
- данные о кристаллических и молекулярных структурах координационных соединений;

– информация о поведении комплексов в биосовместимых растворах, полученная с помощью методов оптической, ЯМР- и ЭПР-спектроскопии, масс-спектрометрии и кондуктометрии;

– результаты детального *in vitro* исследования биологических свойств (цитотоксической и цитостатической активности) синтезированных комплексных соединений на опухолевых и неопухолевой клеточных линиях человека.

Степень достоверности результатов исследований. Результаты исследования, выполненные в рамках диссертационной работы, являются достоверными, что подтверждается их воспроизводимостью и согласованностью, а также использованием различных физико-химических методов исследования. Результаты исследования прошли оценку научного сообщества, поскольку опубликованы в рецензируемых зарубежных журналах, что также подтверждает их достоверность и значимость.

Соответствие специальности 1.4.1. Неорганическая химия. Диссертационная работа соответствует следующим направлениям исследования 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».

Полнота опубликования результатов

По теме диссертационной работы опубликовано четыре статьи в международных журналах, которые входят в перечень индексируемых в международных системах научного цитирования Web of Science и Scopus. В материалах международных и российских конференций опубликованы тезисы пяти докладов.

Основные результаты работы изложены в следующих публикациях в рецензируемых изданиях:

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 Journal of Chemistry – 2023. – V. 47(19). – 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 Metal Chemistry – 2024 – V. 49. – 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» // Inorganica Chimica Acta – 2024. – V. 571. – 122217.

Материалы диссертационной работы представлены на конференциях:

1. **Ермакова Е.А.**, Голубева Ю.А., Лидер Е.В. «Цитотоксические комплексы ряда эссенциальных металлов с 1H-тетразол-5-уксусной кислотой и олигопиридинами» // XIX

Международная конференция «Спектроскопия координационных соединений», 18-23 сентября 2022 г. – Туапсе, 2022.

2. **Ермакова Е.А.,** Голубева Ю.А. «Поиск цитотоксических агентов в ряду разнолигандных комплексов Cu(II), Mn(II) и Zn(II) с тетразолсодержащими лигандами и производными 1,10-фенантролина, 2,2'-бипиридина» // XXVI Всероссийская конференция молодых ученых-химиков, 18-20 апреля 2023 г. – Нижний Новгород, 2023.

3. **Ермакова Е.А.,** Голубева Ю.А. «Оценка цитотоксической активности разнолигандных комплексов эссенциальных металлов с производными тетразола и пиридина» // Восьмая Междисциплинарная конференция «Молекулярные и Биологические Аспекты Химии, Фармацевтики и Фармакологии», 24-27 апреля 2023 г. – Санкт-Петербург, 2023.

4. **Ermakova E.A.,** Golubeva Yu.A. «Cytotoxic complexes of essential metals with 4-chlorophenyltetrazole and oligopyridines» // XXIV Международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых «Химия и химическая технология в XXI веке» имени выдающихся химиков Л.П. Кулёва и Н.М. Кижнера, 15-19 мая 2023 г. – Томск, 2023.

5. **Ermakova E.A.,** Golubeva Yu.A. «Cytotoxic complexes of essential metals with 1H-tetrazole-5-acetic acid and derivatives of 1,10-phenanthroline, 2,2'-bipyridine» // New Emerging Trends in Chemistry» Conference (NewTrendsChem-2023), 24-28 сентября 2023, Армения, г. – Ереван, 2023.

Ценность научных работ соискателя ученой степени заключается в том, что в них представлены результаты комплексного исследования, посвящённого синтезу комплексных соединений 3d-металлов на основе тетразола и пиридина, изучению поведения комплексов в растворах, а также исследованию цитотоксических свойств.

Соавторы публикаций не возражают против использования материалов перечисленных работ в диссертации Ермаковой Е.А. Опубликованные работы полно отражают содержание диссертационной работы.

Решение о рекомендации работы к защите

Автор диссертации Ермакова Екатерина Андреевна является сложившимся исследователем, владеет навыками экспериментальной работы и хорошо ориентируется в научной литературе в области диссертационной работы. Ермакова Екатерина Андреевна способна к критическому анализу, самостоятельному формулированию задач исследования и нахождению путей их решения. Ермакова Е.А. занимается преподавательской деятельностью и является руководителем проекта РНФ, ее характеризует высокая работоспособность, ответственность и дисциплинированность. Научные положения и выводы диссертационной работы, выполненной Ермаковой Е. А., не вызывают сомнения. Диссертация соответствует требованиям, предъявляемым к работам на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.1. Неорганическая химия.

В обсуждении работы выступили: научный руководитель к.х.н. Лидер Е.В., рецензент д.х.н., доцент Костин Г.А., д.х.н., профессор РАН Соколов М.Н., д.х.н., профессор Миронов И.В., д.х.н., профессор Лавренова Л.Г., д.х.н. Потапов А.С., к.х.н. Филатов Е.Ю.

В ходе обсуждения было отмечено, что диссертационная работа Ермаковой Екатерины Андреевны является важным исследованием, выполненным на высоком современном экспериментальном и теоретическом уровне. Работа представляется полноценным научным исследованием и удовлетворяет требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям. Содержит достаточный объем материала и посвящена синтезу и исследованию комплексов

3d-металлов на основе производных тетразола и пиридина, анализу поведения комплексов в растворах и изучению их цитотоксических свойств.

Работа отвечает требованиям п. 9–14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», предъявляемых ВАК РФ к кандидатским диссертациям.

ПОСТАНОВИЛИ: диссертация «Комплексы 3d-металлов (Mn(II), Ni(II), Cu(II), Zn(II)) с лигандами на основе тетразола и пиридина: синтез, строение и цитотоксические свойства» ЕРМАКОВОЙ ЕКАТЕРИНЫ АНДРЕЕВНЫ рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.1. Неорганическая химия.

Заключение принято на заседании отдела химии координационных, кластерных и супрамолекулярных соединений ИНХ СО РАН. Присутствовало на заседании 63 человека. Результаты голосования «за» – 63 чел., «против» – нет, «воздержавшиеся» – нет, протокол № 322 от 14 февраля 2025 г.

Председатель семинара
заведующий отделом химии координационных, кластерных
и супрамолекулярных соединений
чл.-к. РАН, д.х.н.,



Владимир Петрович Федин

Секретарь семинара
с.н.с. лаборатории химии комплексных
соединений
к.х.н.



Евгения Васильевна Макотченко