

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

Важной задачей современной химии является поиск подходов к созданию соединений с биологической активностью, которые можно использовать как новые субстанции для разработки лекарственных препаратов. Онкологические заболевания являются одной из основных причин преждевременной смертности, и поиск новых активных соединений для терапии этих заболеваний представляет собой важную и актуальную задачу. В настоящее время из соединений металлов в клиническом использовании находятся только соединения платины, а на ранних стадиях клинических испытаний — производные рутения. Однако комплексность заболевания и высокая смертность требуют нахождения новых подходов и новых субстанций для химиотерапии.

Диссертационная работа Ермаковой Е.А. посвящена важной и актуальной области неорганической химии — комплексам 3d-металлов с азотными лигандами. В ходе работы был проведен обширный синтез комплексных соединений, изучены их молекулярные структуры и оценена биологическая активность.

Целью представленной диссертационной работы является получение серии комплексов 3d-металлов — марганца(II), никеля(II), меди(II) и цинка(II) — с 1*H*-тетразол-5-илуксусной кислотой, 5-(4-хлорфенил)-1*H*-тетразолом и производными 1,10-фенантролина/2,2'-бипиридина, а также оценка их стабильности в растворах и цитотоксической активности.

Актуальность темы диссертационного исследования заключается в поиске подходов к получению комплексов ряда биогенных металлов с использованием производных тетразола в качестве лигандов, характеристика полученных

соединений физико-химическими методами анализа и исследование цитотоксической и цитостатической активности. В настоящее время наблюдается растущий интерес к использованию координационных соединений переходных металлов, а особенно биогенных металлов, в качестве потенциальных фармакологических субстанций. Эта область уже располагает несколькими лекарственными средствами: цисплатин и его аналоги применяются для лечения опухолевых заболеваний, комплекс золота(I) ауранофин используется для терапии ревматоидного артрита и широко изучается как потенциальное противоопухолевое соединение, а комплексы некоторых радиоизотопов в качестве радиофармпрепаратов или тераностиков. Поэтому представленная работа, заключающаяся в поиске новых цитотоксичных комплексов и изучение их механизма активности, является **актуальной** и перспективной.

Научная новизна

Работа заключается в том, что диссертант разработал новые подходы к синтезу координационных соединений биогенных 3d-металлов (марганца(II), никеля(II), меди(II) и цинка(II)) с лигандами на основе тетразола и пиридина, а также изучил их физико-химические характеристики и цитотоксические свойства. В ходе исследования было синтезировано и охарактеризовано 31 новое координационное соединение, для большинства из которых молекулярные и кристаллические структуры были установлены методом рентгеноструктурного анализа. Показано, что в зависимости от металла соединения могут иметь полимерное, моноядерное или биядерное строение. Для большинства соединений наблюдается образование супрамолекулярных структур в кристаллах. Также было установлено, что только комплексы меди(II) обладают цитотоксическим действием, в то время как остальные проявляют в основном цитостатические свойства. Изучена зависимость цитотоксичности комплексов от их строения и состава, выявлены зависимости структура-активность и селективность к раковым клеткам.

Диссертационная работа построена по классической форме, изложена на 190 страницах печатного текста и включает 76 рисунков, 5 схем и 12 таблицы. Список цитируемой литературы включает 171 наименование.

Во **введение** поставлена цель работы, изложены актуальность темы, степень ее разработанности в литературе, научная новизна, практическая и теоретическая значимость работы, выносимые на защиту положения, апробация работы, методология и методы исследования, публикации, а также структура и объем диссертационной работы.

Литературный обзор «Координационные соединения 3d-металлов на основе 5-замещенных тетразолов» отличается хорошей структурой, ясностью изложения и дает полное представление об области исследования, а также о современном состоянии и достижениях в ней. Обзор охватывает информацию о наиболее значимых представителях этого класса лигандов и комплексов, включая самые актуальные литературные данные, в том числе за 2024 год. Цитируемая литература полностью соответствует теме обзора. Из литературного обзора сделаны обобщающие выводы и поставлена задача основного исследования

В главе «**Экспериментальная часть**» приведены данные по приборам, использованным для физико-химических исследований и биологических тестов, методики синтеза соединений и их физико-химические характеристики. Методики биологических исследований.

Глава «**Обсуждение результатов**» посвящена описанию экспериментальных данных, полученных при выполнении диссертационной работы. В главе обсуждаются методы и подходы к синтезу, изучение строения и свойств соединений, представляющих предмет диссертационной работы. Для подтверждения чистоты и строения соединений диссертантом используется комплексный подход с использованием нескольких физико-химических методов: ИК, ЭПР, масс-спектрометрия, элементный и термогравиметрический анализ. Обширная синтетическая часть работы сочетается с детальной характеристикой соединений методом рентгеноструктурного анализа (РСА), который позволил точно определить молекулярные структуры новых

комплексов. На основе данных РСА показано, что в зависимости от типа металла комплексы могут иметь полимерное строение (медь(II) и цинк(II) с лигандом 1*H*-тетразол-5-илуксусной кислоты), биядерное (цинк(II) с 5-(4-хлорфенил)-1*H*-тетразолом) или мооядерное (никель(II) с 1*H*-тетразол-5-илуксусной кислотой и марганец(II) с 5-(4-хлорфенил)-1*H*-тетразолом). Для многих соединений наблюдаются супрамолекулярные образования, возникающие за счет π -стэкинга. Значительная часть обсуждения результатов посвящена изучению стабильности в растворах и биологической активности новых комплексов. Используя метод масс-спектрометрии, были установлены формы, присутствующие в растворах комплексов; а с помощью оптической, ЯМР-спектроскопии и кондуктометрии показана устойчивость этих форм в растворах. С помощью метода масс-спектрометрии были определены формы, присутствующие в растворах комплексов, а оптическая спектроскопия, ЯМР-спектроскопия и кондуктометрия подтвердили устойчивость этих форм в растворах. Выявлено, что наибольшая цитотоксическая активность наблюдается у комплексов меди(II) и марганца(II), тогда как комплексы цинка(II) проявляют цитостатическую активность. Эти свойства усиливаются при переходе от 2,2'-бипиридина и его производных к производным 1,10-фенантролина. Для нескольких комплексов была обнаружена селективность по отношению к раковым клеткам. Результаты исследований хорошо иллюстрируются схемами и таблицами.

Выводы логичны и полностью соответствуют представленным данным и логично завершают диссертационную работу.

Практическая значимость диссертационной работы Ермаковой Екатерины Андреевны не вызывает сомнений и заключается прежде всего в разработке подходов к синтезу соединений биогенных 3d-металлов (марганца(II), никеля(II), меди(II) и цинка(II)) с лигандами на основе тетразола и пиридина, а также изучению их физико-химические характеристики и цитотоксические свойства. Была показана цитотоксическая/цитостатическая активность соединений и селективность по отношению к раковым клеточным линиям.

Достоверность результатов, полученных в диссертационной работе Ермаковой Е.А., не вызывает сомнений. Строение синтезированных соединений однозначно установлено с использованием комплекса современных физико-химических методов. Структуры большинства соединений подтверждены методом РСА. Проведена оценка цитотоксических и цитостатических свойств *in vitro*. Основываясь на данных токсичности соединений, была выявлена зависимость влияния лигандов и металлов на активность соединений и их избирательность действия.

Личный вклад автора заключается в критическом обзоре литературных данных; синтезе новых комплексных соединений; в проведении исследований по характеристике соединений, подбору условий для получения монокристаллов и анализе полученных результатов. Биологические эксперименты были проведены в сотрудничестве с коллегами из НИИМББ ФИЦ ФТМ, а интерпретация результатов проведена соискателем

В целом можно констатировать, что диссертационная работа Ермаковой Екатерины Андреевны выполнена на высоком научном уровне. Принципиальных замечаний по работе нет, хотя есть ряд незначительных замечаний:

1. В списке сокращений указаны только некоторые аббревиатуры. Многие сокращения в формулах соединений из литературного обзора там не приведены.
2. Диаграммы распределения комплексов по металлам в зависимости от типа лиганда лучше было расположить в самом начале литературного обзора и дать анализ чем вызвано преобладание одного или другого металла.
3. В литературном обзоре было бы желательно обсудить не только молекулярные структуры в монокристаллах, но и методы получения этих соединений с указанием условий реакций.
4. На странице 53 приведена структура 5-хлор-1,10-фенантролина с ошибкой.

5. Для отображения координации лиганд к металлу приведены стрелки, хотя в рекомендациях ИЮПАК предложено отказаться от такого написания (IUPAC Recommendations 2008 GR1.7).
6. Только для некоторых соединений приведены данные масс-спектрометрии, желательно было получить данные масс-спектрометрии для всех соединений. Также, желательно, было бы привести рисунки масс-спектров при обсуждении характеристики новых комплексов.
7. Для соединений металлов, как противоопухолевых агентов, очень часто исходные комплексы являются про-лекарствами, и в литературе чаще всего используется 72 ч инкубации при оценке цитотоксичности. Чем вызван только 48 ч период инкубации, особенно для MRC-5 клеточной линии с временем удвоения около 45ч?
8. В диссертации имеется ряд опечаток и неудачных выражений.

Результаты, полученные при выполнении диссертационной работы 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», в которой разработаны новые подходы к синтезу 3d-металлов с лигандами на основе тетразола, 1,10-фенантролина/2,2'-бипиридина, целесообразно использовать как дополнительные разделы курсов неорганической и координационной химии для студентов биологической и биолого-медицинской направленности.

Работа имеет важное практическое значение для развития понимания структурных компонентов, ответственных за цитотоксическую активность комплексов 3d-металлов с лигандами на основе тетразолов и пиридина, и может быть интересна для химиков-синтетиков, работающих в области координационной химии, а также занимающихся направленным дизайном металлсодержащих противоопухолевых соединений.

Работа прошла необходимую и достаточную апробацию. Результаты диссертационной работы опубликованы в 4 статьях в журналах, индексируемых в базах данных Web of Science, Scopus, что превышает требования ВАК к диссертациям на соискание степени кандидата химических наук. Материалы

диссертации были апробированы на международных и всероссийских конференциях XIX Международной конференции «Спектроскопия координационных соединений» (2022, г. Туапсе), XXVI Всероссийской конференции молодых ученых-химиков (2023, г. Нижний Новгород), Восьмой Междисциплинарной конференции «Молекулярные и Биологические Аспекты Химии, Фармацевтики и Фармакологии» (2023, г. Санкт-Петербург), XXIV Международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых «Химия и химическая технология в XXI веке» (2023, г. Томск), «New Emerging Trends in Chemistry» Conference (2023, Erevan, Armenia). Автореферат и приведенные в нем публикации правильно и полно отражают содержание диссертационной работы.

Заключение

На основании вышеизложенного можно заключить, 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» является самостоятельным, завершенным исследованием, в котором содержится решение научной задачи, имеющей важное значение для развития химии соединений металлов с цитотоксической активностью. Диссертационная работа полностью соответствует квалификационным требованиям, установленным для кандидатских диссертаций, по поставленным задачам, уровню их решения, объему и достоверности полученных новых, оригинальных результатов, их научной и практической значимости, а также паспорту специальности 1.4.1. Неорганическая химия и полностью соответствует 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 – безусловно, заслуживает присуждение ей степени кандидата химических наук по специальности **1.4.1. Неорганическая химия.**

Официальный оппонент

Доцент кафедры Медицинской химии и тонкого органического синтеза

Химического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова,

кандидат химических наук по специальности

02.00.03 – Органическая химия

Назаров Алексей Анатольевич



28.04.2025 г.

Почтовый адрес: 119991, Москва, ГСП-1

Ленинские горы д.1 стр.3, МГУ имени М.В. Ломоносова

e-mail: nazarov@med.chem.msu.ru

тел. +7(910)4143545

И.О. декана химического факультета

МГУ имени М.В. Ломоносова, профессор

