ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу
Кошенсковской Ксении Андреевны
«Синтетические пути направленного повышения антипролиферативной и антибактериальной активностей карбоксилатных комплексов меди(II) и кобальта(II)», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.1. Неорганическая химия

Одной из важных задач современной химии является поиск синтетических подходов к новым биологически активным соединениям, которые могли бы послужить основой для создания новых фармакологических препаратов. Онкологические заболевания стоят на лидирующем месте среди причин преждевременной смертности, поэтому эффективный поиск новых терапевтических агентов для борьбы с ними является крайне важной и актуальной задачей. На сегодняшний день в медицинской практике применяются исключительно соединения платины, а производные рутения проходят ранние стадии клинических испытаний. Тем не менее, сложность природы рака и высокий уровень летальности диктуют необходимость поиска инновационных стратегий и новых химических соединений для проведения химиотерапии.

Диссертационная работа Кошенсковской К.А. посвящена важной и актуальной области неорганической химии — поиску синтетических подходов к направленному повышению биологической активности комплексов меди и кобальта. В ходе работы был проведен обширный синтез комплексных соединений, изучены их молекулярные структуры и оценена антибактериальная и антипролиферативная активность.

Целью представленной диссертационной работы является направленный синтез координационных соединений меди(II) и кобальта(II) с лигандами на основе карбоновых кислот гетероциклического ряда (2-фуран-, 3-фуран-, 5-нитро-2-фуран-, 2-тиофен-, 2-пиррол-, 2-индол-), а также с цитрат- и пивалат-анионами в присутствии N-донорных лигандов на основе пиридиновых, имидазольных и тетразиновых производных, определение структуры, физико-

химических свойств и оценка их антимикробного и противоопухолевого потенциала.

Актуальность темы диссертационного исследования заключается в поиске подходов к получению комплексов меди и кобальта с лигандами на основе гетероциклических карбоновых кислот и N-донорных лигандов различного состава, их характеризации физико-химическими методами анализа, а также исследовании их антимикробной и цитотоксической активности. В настоящее время наблюдается повышение интереса к использованию координационных соединений биогенных металлов в качестве потенциальных фармакологических субстанций. Область металлосодержащих терапевтических средств уже располагает несколькими широко применяемыми препаратами: цисплатин и его аналоги используются для лечения опухолевых заболеваний, комплекс золота(I) ауранофин применяется для терапии ревматоидного артрита и широко изучается как потенциальное противоопухолевое соединение, а комплексы некоторых радиоизотопов используются в качестве радиофармпрепаратов или тераностиков. Поэтому представленная работа, заключающаяся в поиске синтетических подходов к новым антибактериальным и цитотоксичным комплексам меди и кобальта, является **актуальной** и перспективной.

Научная новизна работы заключается в том, что диссертант разработал новые подходы к синтезу координационных соединений меди(II) и кобальта(II) с анионами лимонной, пивалиновой и ряда гетероциклических (фуран-, 2-тиофен-, 2-пиррол-, 2-индолкарбоновой) кислот с пиридиновыми, тетразиновыми и имидазольными лигандами. Были изучены их физико-химические характеристики, оценены антибактериальные и цитотоксические свойства. В ходе исследования синтезировано и охарактеризовано 47 новых соединений, для большинства из которых молекулярные структуры установлены методом рентгеноструктурного анализа. Разработан синтетический подход к гетерометаллическим гепта-ядерным $\{Cu_4^{II}\text{-}Ln_3^{III}\}$ (Ln = Eu, Tb, Gd, Sm) изоструктурным комплексам с использованием «блочного фрагмента» $[Cu_2(H_2citr)_2(1,10\text{-phen})_2]$ в качестве исходного блока. Проведен

анализ условий формирования гетерометаллических комплексов с ядром $\{Cu_xLi_2\}$, где x = 2, 4, 6.

Изучение антибактериальной и цитотоксической активности позволило сформулировать закономерности «состав–структура–биоактивность». Определена природа влияния лигандов, ядерности комплекса, а также гетерометалла на антибактериальную и антипролиферативную активность полученных соединений.

Показано, что карбоксилатные комплексы Co(II) и Co(II)-Li(I) с олигопиридинами проявляют высокую цитотоксическую активность в тестах *in vitro* в субмикро- и субнаномолярных концентрациях.

Диссертационная работа построена по классической форме, изложена на 202 страницах печатного текста и включает 58 рисунков, 5 схем и 27 таблицы. Список цитируемой литературы включает 181 наименований.

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 посвящен использованию координационных соединений в медицине и существующим подходам к созданию новых соединений при их рациональном конструировании. Обзор отличается хорошей структурой, ясностью изложения и дает полное представление об области исследования, а также о современном состоянии и достижениях в ней. Он охватывает информацию о наиболее значимых путях дизайна новых типов терапевтических металлокомплексов. Обзор включает самые актуальные литературные данные, в том числе за 2024–2025 годы. Цитируемая литература полностью соответствует теме обзора. Из 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 установления индивидуальности и структуры полученных соединений диссертантом был применен комплексный подход, включающий в себя ряд физико-химических методов исследования. В частности, использовались инфракрасная спектроскопия, элементный анализ и термогравиметрический анализ. Значительный объем работы, посвященный синтезу, дополняется детальной характеризацией соединений методом рентгеноструктурного анализа, что позволило с высокой точностью установить молекулярные структуры новых комплексов.

На основе данных РСА показано, что комплексы меди в зависимости от типа лигандов образуют соединения разной ядерности: анионные гетероциклические кислоты приводят к моноядерным комплексам состава $[Cu(An)_2L_x(H_2O)_y]$ (x = 1, 2; y = 0, 1), в случае использования нитрозамещенных производных (Hnfur, nphen) образуются биядерные соединения $[Cu_2(An)_4(L)_2]$, а при использовании в качестве исходного реагента пивалата меди(II) формируется четырёхъядерный комплекс меди(II) $[Cu_4(piv)_6(Im)_2(HIm)_2]$. Большая часть работы посвящена изучению биологической активности новых соединений, выявлению зависимостей «структура-активность» и определению соединений-лидеров. Было оценено влияние лигандов, ядерности, металла, аниона и наличия гетерометалла на биологическую активность.

Результатом этого анализа стало выделение нескольких типов соединений-лидеров для дальнейшего изучения. Комплексы **14.2** и **5.2**, полученные подходом «оптимизация известной молекулы», **30.2** и **31.2**, синтезированные стратегией «Координация биоактивной органической молекулы к металлу», и **36.2**, полученный методом «Комбинация нескольких фрагментов», проявили наилучшие антибактериальные свойства на различных патогенных культурах.

Комплексы **5.2**, **24.2**, **26.2**, **31.2**, **41.2** и **42.2** оказались лидерами в борьбе со злокачественными клеточными культурами с умеренной до отличной селективности при сравнении их действия в паре «раковая-нераковая клетка». Результаты исследований хорошо иллюстрируются схемами и таблицами.

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

Практическая значимость диссертационной работы Кошенсковой Ксении Андреевны не вызывает сомнений и заключается прежде всего в разработке подходов к синтезу новых комплексов меди(II) и кобальта(II) с направленной биологической активностью. В серии новых гетерометаллических карбоксилатных $\{Cu^{II}\text{-}Ln^{III}\}$, $\{Cu^{II}\text{-}Ag^{I}\}$, $\{Cu^{II}\text{-}Li\}$ комплексов показана практическая важность комбинации металлов *d-f, d-d', d-s* рядов. Были определены соединения-лидеры, характеризующиеся высокой антипролиферативной активностью и высоким индексом селективности. Эти соединения могут быть перспективными для разработки новых классов металлосодержащих химиотерапевтических средств.

Степень обоснованности научных положений, выводов, сформулированных в диссертации, новизна и достоверность результатов, полученных в диссертационной работе Кошенсковой К.А., не вызывает сомнений. Строение синтезированных соединений однозначно установлено с использованием комплекса современных физико-химических методов. Структуры большинства соединений подтверждены методом РСА. Проведена оценка антибактериального и антипролиферативного потенциалов новых комплексов. На основе этих данных для каждого из типов активности были отобраны соединения-лидеры для дальнейших исследований.

Личный вклад автора заключается в критическом обзоре литературных данных; синтезе новых комплексных соединений; в проведении исследований по характеризации соединений, подбору условий для получения монокристаллов и анализе полученных результатов. Биологические эксперименты были проведены в сотрудничестве с коллегами из ИОГен РАН, НИИ по изысканию новых антибиотиков имени Г.Ф. Гаузе, ФБУН «ГНЦ

прикладной микробиологии и биотехнологии» Роспотребнадзора, Приволжском исследовательском медицинском университете, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, ФНКЦ физико-химической медицины им. Ю.М. Лопухина, а интерпретация результатов проведена соискателем

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

1. В экспериментальной части лучше было привести название соединений, по номенклатуре, а не использовать сокращения для обозначения лигандов.
2. В методиках синтеза очень странно видеть аббревиатуры лигандов, а не их полные химические названия.
3. На странице 78 состав соединения 43.2 приведен с ошибкой.
4. Для отображения координации лиганда к металлу приведены стрелки, хотя в рекомендациях ИЮПАК предложено отказаться от такого написания (IUPAC Recommendations 2008 GR1.7).
5. Во всех таблицах, где приведены данные биологических испытаний результаты указаны без стандартных отклонений. Чем такое можно объяснить? В описании оценки цитотоксичности указано что все эксперименты проводились в трёх повторах!
6. В диссертации имеется ряд опечаток и неудачных выражений.

Тем не менее, высказанные замечания не снижают общую высокую оценку диссертационной работы Кошенсковой К.А.

Результаты, полученные при выполнении диссертационной работы Кошенсковой Ксении Андреевны «Синтетические пути направленного повышения антипролиферативной и антибактериальной активностей карбоксилатных комплексов меди(II) и кобальта(II)», в которой разработаны новые подходы к биологически активным комплексам меди(II) и кобальта(II) и выявлены закономерности «структура-активность», 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 антибактериальную и цитотоксическую активность комплексов меди(II) и кобальта(II) с карбоксилатными лигандами различной структуры, и может быть интересна для химиков-синтетиков, работающих в области координационной химии, а также занимающихся направленным дизайном металлсодержащих антибактериальных и противоопухолевых соединений.

Работа прошла необходимую и достаточную **апробацию**. Результаты диссертационной работы опубликованы в 8 статьях в журналах, индексируемых в базах данных Web of Science, Scopus, патенте на изобретение что в совокупности превышает минимальные требования для присуждения степени кандидата наук. Материалы диссертации были апробированы на международных и всероссийских конференциях VI, VIII, X Междисциплинарных конференциях «Молекулярные и Биологические аспекты Химии, Фармацевтики и Фармакологии» (МОБИ-ХимФарма) (г. Нижний Новгород, 2020; г. Санкт-Петербург, 2023, 2025), XI–XV Конференциях молодых ученых по общей и неорганической химии (г. Москва, 2021–2025), XII International Conference on Chemistry for Young Scientists (MENDELEEV 2021) (г. Санкт-Петербург, 2021), XXVIII Международной Чугаевской конференции по координационной химии (с. Ольгинка, Краснодарский край, 2021), II и III школах молодых ученых «Химия и технология биологически активных веществ для медицины и фармации» (г. Москва, 2022, 2023), XIX Международной конференции «Спектроскопия координационных соединений» (п. Небуг Туапсинского района, Краснодарский край, 2022), 5-ой и 6-ой Российских конференциях по медицинской химии с международным участием (МедХим-Россия) (г. Волгоград, 2022; г. Нижний Новгород, 2024), XXX Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых учёных (Ломоносов-2023 секция «Химия») (г. Москва, 2023), I Междисциплинарной всероссийской

молодежной научной школе-конференции с международным участием «Молекулярный дизайн биологически активных веществ: биохимические и медицинские аспекты» (г. Казань, 2023), VIII Всероссийской конференции «Российский день редких земель» (г. Нижний Новгород, 2024), Третьем Международном Симпозиуме «Химия для биологии, медицины, экологии и сельского хозяйства» (ISCHEM) (г. Санкт-Петербург, 2024), XXII Менделеевском съезде по общей и прикладной химии (Федеральная территория «Сириус», г. Сочи, 2024), Третьей всероссийской школе-конференции по медицинской химии для молодых ученых с международным участием (MedChemSchool) (г. Уфа, 2025), Всероссийской конференции с международным участием «VIII Разуваевские чтения» (г. Нижний Новгород, 2025) Автореферат и приведенные в нем публикации правильно и полно отражают содержание диссертационной работы.

Заключение

На основании вышеизложенного можно заключить, что диссертационная работа Кошенсковой Ксении Андреевны «Синтетические пути направленного повышения антипролиферативной и антибактериальной активностей карбоксилатных комплексов меди(II) и кобальта(II)» 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 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 (пп. 1-3, 5-7) и полностью соответствует критериям, изложенным в пп. 2.1-2.5 Положения о присуждении учёных степеней в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институте общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова Российской академии наук (ИОНХ РАН)» от 29.03.2024 г., а ее автор – Кошенскова Ксения 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 Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова», кандидат химических наук (02.00.03 – Органическая химия)

Назаров Алексей Анатольевич

«27» апреля 2026 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

Личную подпись Назарова А.А.
ЗАВЕРЯЮ:
Нач. отдела делопроизводства
химического факультета МГУ
Капустина Т.А.

Сведения об официальном оппоненте
по диссертации **Кошенсковой Ксении Андреевны**

«СИНТЕТИЧЕСКИЕ ПУТИ НАПРАВЛЕННОГО ПОВЫШЕНИЯ АНТИПРОЛИФЕРАТИВНОЙ И АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ АКТИВНОСТЕЙ КАРБОКСИЛАТНЫХ КОМПЛЕКСОВ МЕДИ(II) И КОБАЛЬТА(II)»,
представленной к защите на соискание учёной степени кандидата химических наук по специальности 1.4.1 – неорганическая химия (химические науки)

Фамилия, имя, отчество	Назаров Алексей Анатольевич
Ученая степень, наименование отрасли науки, научная специальность, по которой защищена диссертация	Кандидат химических наук (02.00.03 – Органическая химия)
Ученое звание	нет
Должность, структурное подразделение	Доцент, кафедра медицинской химии и тонкого органического синтеза, химический факультет
Полное наименование организации в соответствии с уставом	Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова»
Сокращенное наименование организации в соответствии с уставом	МГУ имени М.В.Ломоносова
Ведомственная принадлежность организации	Правительство Российской Федерации
Почтовый индекс, адрес организации	119991, г. Москва, Ленинские горы, д. 1
Веб-сайт	http://msu.ru
Телефон организации	+7-495-939-35-71
Телефон оппонента	+7-910-4143545
Адрес электронной почты оппонента	nazarov@med.chem.msu.ru
Список основных публикаций официального оппонента в рецензируемых изданиях за последние пять лет по тематике диссертации (не более 15 публикаций)	1. Pavlov, K. G., Kubasov, A. S., Melnichuk, N. A., Nazarov, A. A., Gomila, R. M., Frontera, A., Verpoort, F., Kritchenkov, A. S., Tskhovrebov, A. G. Trifluoromethyl gold(I) isonitrile complexes: Synthesis, structures and cytotoxicity. Applied Organometallic

	Chemistry, 2026, V. 40 (4), № e70560. https://doi.org/10.1002/aoc.70560. 2. Овакимян, С. А., Мельничук, Н. А., Мазур, Д. М., Милаева, Е. Р., Назаров, А. А., Шутков, И. А. Противоопухолевые комплексы Ru^{II} и Ir^{III} с лигандами, содержащими фрагмент коменовой кислоты. Известия Академии наук. Серия химическая, 2026, Т. 75(3), Стр. 751–759. 3. Antonets, A. A., Voroshilkina, K. M., Shutkov, I. A., Mazur, D. M., Serkova, T. P., Shevtsova, E. F., Yakovlev, D. S., Pshenichnikova, M. S., Ibragimova, U. M., Litvinov, R. A., Spasov, A. A., Milaeva, E. R., Nazarov, A. A. Novel cytotoxic Pt(IV) compounds with improved safety profiles. International Journal of Molecular Sciences, 2026, V. 27(4), № 1750. https://doi.org/10.3390/ijms27041750. 4. Shutkov, I. A., Melnichuk, N. A., Ovakimyan, S. A., Mazur, D. M., Borisova, N. E., Kuznetsov, M. L., Godovikov, I. A., Lyssenko, K. A., Yakovlev, D. S., Spasov, A. A., Milaeva, E. R., Nazarov, A. A. Antiproliferative water-soluble mono- and binuclear ruthenium complexes with pyridone–imidazole ligands. International Journal of Molecular Sciences, 2025, V. 26(11), № 5214. https://doi.org/10.3390/ijms26115214. 5. Imaikina, E. A., Fedorov, I. I., Emekeeva, D. D., Kazakova, E. M., Garibova, L. A., Ivanov, M. V., Shutkov, I. A., Nazarov, A. A., Gorshkov, M. V., Tarasova, I. A. Study on the mechanism of action of the Pt(IV) complex with lonidamine ligands by ultrafast chemical proteomics. ACS Pharmacology and Translational Science, 2025, V. 8(4), P. 1106–1115. https://doi.org/10.1021/acsptsci.4c00718. 6. Antonets, A. A., Spitsyna, E. V., Tyurin, V. Y., Mazur, D. M., Yakovlev, D. S., Babkov, D. A., Pshenichnikova, M. S., Spasov, A. A.,

	Milaeva, E. R., Nazarov, A. A. Ruthenium complexes with abiraterone acetate as antiproliferative agents. Journal of Inorganic Biochemistry, 2025, V. 262(1), № 112754. https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2024.112754. 7. Shutkov, I. A., Melnichuk, N. A., Lyssenko, K. A., Borisova, N. E., Kovaleva, O. N., Nazarov, A. A.. Di-μ-(1-(3-(1h-imidazol-1-yl)propyl)-2-methyl-4-oxo-1,4-dihydropyridin-3-olate)-bis[(η5-pentamethylcyclopentadienyl)iridium(III)] chloride. MolBank, 2024, V. 2024(2), № M1816. https://doi.org/10.3390/m1816 8. Antonets, A. A., Voroshilkina, K. M., Shutkov, I. A., Mazur, D. M., Tyurin, V. Y., Dubova, L. G., Shevtsova, E. F., Nazarov, A. A., Milaevaa, E. R.. Ru^{II} and Ru^{III} complexes with 2,6-di-tert-butylphenol ligands: synthesis, electrochemical behaviour, antioxidant properties and antiproliferative activity. Mendeleev Communications, 2024, V. 34(1), P. 74–77. https://doi.org/10.1016/j.mencom.2024.01.022 9. Shutkov, I. A., Okulova, Y. N., Mazur, D. M., Melnichuk, N. A., Babkov, D. A., Sokolova, E. V., Spasov, A. A., Milaeva, E. R., Nazarov, A. A. New organometallic Ru(II) compounds with lonidamine motif as antitumor agents. Pharmaceutics, 2023, V. 15(5), № 1366. https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15051366 10. Gonchar, M. R., Ninin, F. S., Mazur, D. M., Lyssenko, K. A., Milaeva, E. R., Nazarov, A. A. Organometallic iridium complexes with glucose based phosphite ligands. INORGANICS, 2023, V. 11, № 124. https://doi.org/10.3390/inorganics11030124.

	11. Antonenko, T. A., Gracheva, Y. A., Shpakovsky, D. B., Vorobyev, M. A., Mazur, D. M., Tafeenko, V. A., Oprunenko, Y., Shevtsova, E. F., Shevtsov, P. N., Nazarov, A. A., Milaeva, E. R.. Biological activity of novel organotin compounds with a schiff base containing an antioxidant fragment. International Journal of Molecular Sciences, 2023, V. 24(3), № 2024. https://doi.org/10.3390/ijms24032024. 12. Kasparkova, J., Kostrhunova, H., Novohradsky, V., Ma, L., Zhu, G., Milaeva, E. R., Shtill, A. A., Vinck, R., Gasser, G., Brabec, V., Nazarov, A. A.. Is antitumor Pt(IV) complex containing two axial lonidamine ligands a true dual- or multi-action prodrug? Metallomics: integrated biometal science, 2022, V. 14(7), № mfac048. https://doi.org/10.1093/mtomcs/mfac048.

«Сведения верны»

/Назаров А.А. /

Дата 27.04.2026

Личную подпись Назарова А.А.
ЗАВЕРЯЮ:
Нач. отдела делопроизводства
химического факультета МГУ
Капустина Т.А.