Отзыв официального оппонента

на диссертационную работу Кошенсковой Ксении Андреевны

« СИНТЕТИЧЕСКИЕ ПУТИ НАПРАВЛЕННОГО ПОВЫШЕНИЯ АНТИПРОЛИФЕРАТИВНОЙ И АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ АКТИВНОСТЕЙ КАРБОКСИЛАТНЫХ КОМПЛЕКСОВ МЕДИ(II) И КОБАЛЬТА(II)»,

представленную на соискание учёной степени кандидата химических наук по специальности 1.4.1 – Неорганическая химия

Диссертационная работа Кошенсковой Ксении Андреевны посвящена вопросам синтеза и исследования свойств новых координационных соединений на основе катионов меди(II) и кобальта(II) с анионами карбоновых кислот гетероциклического ряда, а также с цитрат- и пивалат-анионами в присутствии N-донорных лигандов на основе пиридиновых, имидазольных и тетразиновых производных. Такие соединения являются аналогами хорошо известной серии смешанно-хелатных комплексов меди(II), зарегистрированных под названием Casiopeínas, обладающих доказанной противоопухолевой активностью. В связи с этим, помимо физико-химической характеризации новых веществ диссертантом была проделана работа по оценке их биологической активности, а именно антибактериальной и антипролиферативной. Таким образом, в данной диссертационной работе речь идёт о **решении актуальной** задачи современной координационной и неорганической химии, связанной с получением новых координационных соединений и изучением их биологической активности на некоторых прокариотических и эукариотических клетках.

Для своего диссертационного исследования Ксенией Андреевной была выбрана стратегия по получению и изучению биологической активности комплексов меди(II) и кобальта(II) основанная на трёх подхода. Первый подход заключается в модификации известных молекул типа Casiopeínas заменой остатков карбоновых кислот гетероциклического ряда и N-донорнымх лигандов; второй подход заключается в использовании в качестве лигандов существующие лекарственные препараты, а именно имидазо[1,2-b][1,2,4,5]тетразинов; и третий подход заключается в получении комплексов, в которых в одной структуре объединены несколько функциональных блоков, а именно получении гетерометаллических комплексов. В связи с вышеизложенным, **актуальность** и **научная новизна** настоящего диссертационного исследования не вызывает сомнений.

Диссертация К.А. Кошенсковой изложена на 202 страницах и состоит из Списка используемых сокращений (4 стр.), Введения (8 стр.), Обзора литературы (35 стр.), Экспериментальной части (29 стр.), главы «Результаты и обсуждение» (59 стр.), Заключения (2 стр.), Выводов (2 стр.), Списка цитируемой литературы из 181 наименований (22 стр.), Списка публикаций диссертанта по теме диссертации

состоящий из 8 научных статей, 1 патента и 22 тезисов докладов на научных конференциях (6 стр) и Приложений (32 стр.).

Во **введении** диссертант обосновывает актуальность темы исследования, даёт информацию о степени разработанности этой темы, обозначает цель и задачи диссертационной работы, формулирует научную новизну, практическую значимость работы, методологию и методы диссертационного исследования, и выносимые на защиту положения, приводит информацию о степени достоверности и апробации результатов проведённого исследования, о своём личном вкладе в работу, соответствии специальности 1.4.1 Неорганическая химия и структуре диссертации.

В **обзоре литературы** диссертации обобщены и систематизированы данные о координационных соединениях в медицине и химических путях конструирования медицинских препаратов на основе металлов. Основной акцент в обзоре литературы сделан на комплексы меди(II) и кобальта(II). Автор разделил обзор литературы на 6 смысловых разделов, а также в отдельном разделе сделал заключение по представленному обзору литературы. Первый раздел направлен на общее описание координационных соединений в медицине. Второй направлен на описание необходимых характеристик, предъявляемых таким металлосодержащих молекул. Третий описывает пути конструирования таких металлсодержащих препаратов. Четвёртый и пятый разделы описывают важность меди и кобальта как элементов в живых системах, их биологическую роль и значимость, а также вводят в перспективы получения лекарственных препаратов на основе этих двух металлов. Наконец, последний, шестой раздел логически подводит к имеющимся литературным данным по антибактериальным и противораковым препаратам на основе меди(II) и кобальта(II), впервые описывает серию соединений, зарегистрированных под названием Casiopeínas, а также описывает влияние состава и строения таких соединений на их биологическую активность.

Обзор литературы заканчивается заключением, выделенном в отдельный раздел «Заключение к литературному обзору», в котором весьма четко и логично изложена вытекающая из обзора литературы нерешённая научная проблема, на решение которой и направлена данная диссертационная работа.

В **экспериментальной части** диссертационной работы приводятся общие сведения об исходных соединениях и оборудовании, используемых в диссертационной работе. Автор приводит методы синтеза и физико-химическую характеризацию целевых координационных соединений, а также описывает методы исследования их биологической активности. Методики всех проведенных экспериментов описаны подробно и не вызывают никаких сомнений.

В главе **«Обсуждение результатов»**, проанализированы и грамотно систематизированы данные, полученные автором в результате проведённых исследований. Эта глава состоит из 3 разделов, при этом последний делится на три

подраздела. Каждый раздел описывает определённый подход к получению новых комплексов меди(II) и кобальта(II). Так, первый раздел, самый большой по объёму, направлен на получение новых соединений, основанный на модификации, или как выражается автор, оптимизации, структуры известной молекулы «Casiopeinas». А именно, описывается получение, структурное исследование и биологическая активность новых соединений меди и кобальта с различными анионными фрагментами (остатками карбоновых кислот) и N-донорными лигандами. Кроме того, автор выводит закономерности наблюдаемых характеристик от строения и состава полученных комплексов. Второй раздел описывает получение, характеризацию и биологическую активность комплексов меди(II) с биологически активными производными имидазо[1,2-b][1,2,4,5]тетразинов. Третий раздел, разделённый на три подраздела, описывает синтез, характеризацию и некоторые биологические свойства гетерометаллических комплексов меди(II) с катионами редкоземельные элементов (Eu, Gd, Tb, Sm) и катионом серебра, и комплексов меди(II) и кобальта(II) с катионами лития.

Обсуждение результатов проведено на очень высоком научном уровне с привлечением данных всех необходимых физико-химических методов исследований.

В конце данной главы приведено общее заключение по диссертационной работе, в котором вкратце излагают наиболее значимые результаты, выделяются, так называемые соединения-лидеры, и делается общее заключение о перспективах, применённых в диссертационной работе подходов и полученных результатов в дальнейшем развитии данного научного направления исследования.

Соответствие диссертационного исследования паспорту специальности 1.4.1 - Неорганическая химия. Диссертация Кошенсковой К.А. соответствует паспорту специальности 1.4.1 - Неорганическая химия (отрасль наук- химические) в пп. 1-3, 5-7.

Степень обоснованности научных положений, выводов, сформулированных в диссертации К.А. Кошенсковой, и их достоверность не вызывают сомнений. Они подтверждаются системным подходом к получению целевых комплексов меди(II) и кобальта(II), и анализу полученных результатов с помощью комплекса современных методов исследования. Экспериментально полученные различными методами результаты коррелируют между собой. Использование современных научных представлений по рассматриваемой проблеме и согласованность результатов, полученных автором, с данными литературы также обеспечивают достоверность и обоснованность научных положений и выводов, выносимых на защиту.

Работа прошла необходимую апробацию. Её основной результат опубликован в 8 статьях в рецензируемых журналах, 1 патенте и представлен на 22 научных конференциях, а также был обобщён в настоящей диссертации.

Отмечу, что новизна и обоснованность выводов, сформированных в диссертации, не вызывает сомнений. Они подкреплены множественными взаимно пересекающимися данными.

Таким образом, все требования, предъявляемые к кандидатским диссертациям, выполнены в полном объеме. Автореферат диссертации также в полной мере отражает содержание диссертации. У меня нет ни одного замечания по формальным моментам работы. В целом, работа оставила о себе очень хорошие впечатления.

В качестве **замечаний** по работе могу обратить внимание лишь на следующее:

1. На странице 6 во введении в разделе «Научная новизна» написано, что структурно охарактеризовано 44 новых соединения, однако ниже на странице 7 в разделе «Теоретическая и практическая значимость» описывается, что структурные 12 гетерометаллических соединений были депонированы в Кембриджском банке структурных данных (КБСД). Остаётся вопрос о судьбе остальных 32 структурных данных соединений. Были ли они также депонированы в КБСД? Если нет, то почему? Если да, то в чём причина такого выделения именно гетерометаллических комплексов?
2. На странице 50, в Экспериментальной части описывается методология исследования антипролиферативных свойств, полученных комплексов методом МТТ-теста. При это при подготовке растворов исследуемых комплексов сам комплекс сперва растворялся в диметилсульфоксиде (ДМСО), после чего разбавлялся бессывороточной средой. Данный метод вызывает два вопроса. Первый – почему использовался именно раствор ДМСО, а не водный раствор? Второй – уверен ли авторы в том, что при растворении комплексов в ДМСО не происходит каких-либо химических трансформаций исследуемых соединений, например, координации ДМСО к металлоцентру? Последний вопрос является краеугольным, поскольку включение ДМСО в структуру комплекса может существенно повлиять на её биологическую активность.
3. В таблицах 10, 11, 13 и многих других часть комплексов и данных выделено полужирным, однако причины такого выделения нигде не объяснены. Можно предположить, такое выделение должно акцентировать внимание читателя именно на данных комплексах. Возможно, тем самым диссертант хотел выделить наиболее активине соединения, однако какого-либо упоминания об этом в тексте диссертации нет. Так ли это?
4. На странице 101 и 110 упоминается значение $ЕД_{50}$ (предположительно полуэффективная доза) и терапевтический индекс (ТИ). Прежде всего стоит упомянуть, что значение термина $ЕД_{50}$ нигде не расшифровывается (ни в тексте диссертации, ни в списке сокращений). Если ЕД действительно эффективная доза, то её стоит обозначать как ЭД (в русскоязычной литературе или ED в англоязычной). Далее, непонятно каким образом были получены данные значения, а также значения $ЛД_{50}$ и $ЛД_{99}$. Несмотря на наличие этих данных в тексте диссертации, какого-либо

упоминания в экспериментальной части об экспериментах *in vivo* не представлено. Отсюда вытекает закономерный вопрос. Как определяли данные значения и на каких животных проводились эксперименты.

5. На странице 105 диссертант отмечает, что полученные комплексы кобальта(II) с олигопиридинами оказываются нетоксичными в отношении здоровых фибробластов человека HDF (IC_{50} > 100 мкМ). Термин «нетоксичные» в данном случае неприменим, поскольку представленное значение IC_{50} не является показателем нетоксичности. Лучше использовать термин «малотоксичные», тем более далее автор как данный термин и применяет. Более того, IC_{50} > 100 мкМ не даёт полной картины профиля антипролиферативной активности комплексов. Значение 101 мкМ также является > 100 мкМ. К сожалению, автор не привёл графика пролиферативной активности от концентрации (график МТТ теста) в тексте диссертации или в приложении, что было бы наглядно и существенно удобнее для понимания общей активности комплексов.

6. Термины МИК (Минимальная Ингибирующая Концентрация) и МПК (Минимальная Подавляющая Концентрация) являются синонимами и обозначают наименьшую концентрацию антибиотика (мкг/мл), подавляющую видимый рост микроорганизмов. Тем не менее автор применяет данные термины для разных бактериальных штаммов. В случае микобактерий туберкулёза используется МИК, в случае остальных бактериальных штаммов МПК. Не понятно, сделано ли это сознательно с какой-то целью, так получилось случайно или есть как-то скрыты смысл?

7. В тексте диссертации сокращение для 2-индолкарбоновой кислоты (Hind) дважды ошибочно встречается как Hnd (Таблицы 13 и 22).

Сделанные замечания ни в коей мере не подвергают сомнению научные выводы, сделанные соискателем. Обсуждаемая работа – цельная и законченное в рамках сформулированных задач научное исследование, результаты которого описаны обстоятельно.

Диссертация Кошенсковой К.А. представляет собой завершённую научно-квалификационную работу, в которой на современном научном уровне решён комплекс актуальных задач неорганической химии, включающий разработку и оптимизацию методик синтеза новых гомо- и гетерометаллических комплексов меди(II) и кобальта(II) с анионами карбоновых кислот и олигопиридиновыми лигандами, всестороннее исследование их физико-химических свойств и биологической активности, а также установление закономерностей взаимосвязи «структура–свойство», имеющих существенное значение для развития координационной химии.

Таким образом, по актуальности темы, объёму, научной новизне, теоретической и практической значимости, обоснованности сделанных выводов и уровню исполнения диссертационная работа «Синтетические пути направленного повышения антипролиферативной и антибактериальной активностей

карбоксилатных комплексов меди(II) и кобальта(II)» **соответствует требованиям к диссертациям на соискание учёной степени кандидата наук**, изложенных 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 марта 2024 г., а её автор Кошенскова Ксения Андреевна, **заслуживает присуждения** учёной **степени кандидата химических наук** по специальности 1.4.1 - Неорганическая химия.

Заведующий лабораторией биоактивных неорганических соединений, главный научный сотрудник Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института неорганической химии им. А.В. Николаева Сибирского отделения Российской академии наук.
Доктор химических наук,
Профессор РАН
Шестопалов Михаил Александрович

«16» апреля 2026 г.

630090, Новосибирск, пр-кт Акад. Лаврентьева, 3
Тел. +7 (383) 316-56-39; e-mail: shtopy@niic.nsc.ru

Выражаю согласие на обработку моих персональных данных, связанных с деятельностью диссертационного совета 01.4.001.91.

Подпись заверяю
Уч. секретарь ИНХСО РАН
О.А. Герасько
«16» 04 2026

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	Шестопалов Михаил Александрович
Ученая степень, наименование отрасли науки, научная специальность, по которой защищена диссертация	Доктор химических наук (02.00.01 – Неорганическая химия)
Ученое звание	Профессор РАН
Должность, структурное подразделение	главный научный сотрудник, заведующий лабораторией биоактивных неорганических соединений,
Полное наименование организации в соответствии с уставом	Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт неорганической химии им. А.В. Николаева Сибирского отделения Российской академии наук.
Сокращенное наименование организации в соответствии с уставом	ИНХ СО РАН
Ведомственная принадлежность организации	Министерство науки и высшего образования РФ
Почтовый индекс, адрес организации	Проспект Академика Лаврентьева, 3, г. Новосибирск, 630090
Веб-сайт	http://www.niic.nsc.ru
Телефон организации	+7 (383) 330-94-90
Телефон оппонента	+7-913-957-6252
Адрес электронной почты оппонента	shtopy@niic.nsc.ru

Список основных публикаций официального оппонента в рецензируемых изданиях за последние пять лет по тематике диссертации (не более 15 публикаций)	1. Pozmogova T. N., Vegner M. V., Vorotinkov Y. A., Korotkova S. V., Gromova M. A., Tsygankova A. R., Guselnikova T. Y., Vavilov G. D., Kuratieva N. V., Stass D. V., Shestopalova L. V., Khripko O. P., Shestopalov A. M., Shestopalov M. A., Octahedral iodide Mo6 cluster complex bearing thiosulfate ligands: a dual chemotherapeutic and radiodynamic agent for advanced cancer therapy. Biomater. Sci., 2025, V. 13. P. 6058-6072. https://doi.org/10.1039/d5bm00909j 2. A.D. Gassan, T.N. Pozmogova, I.V. Eltsov, A.A. Ivanov, M.A. Shestopalov, Water-soluble neutral octahedral chalcogenide tungsten and molybdenum $\{M_6Q_8\}$ clusters with $P(C_2H_4CONH_2)_3$ ligand // J. Inorg. Biochem. 2025. V. 262. P. 112768. 3. A. Fuior, L. Colin-Duchevet, V. Cebotari, A. Noël, I. Ribaud, I. Gérard, O. Garbuz, M. Fregnaux, X. López, V. Larcher, M.A. Shestopalov, A.O. Solovieva, T.N. Pozmogova, O. Gliga, N. Railean, P. Cochard, B. Poirot, L. Charistos, F. Hatjina, A. Somogyi, K. Medjoubi, S. Gaumer, A. Gulea, I. Toderas, J.-C. Sandoz, S. Floquet, Feed supplementation with molybdenum complexes improves honey bee health // Inorg. Chem. Front. 2025. V. 12, P. 7107-7122. https://doi.org/10.1039/d5qi00878f 4. A.S. Pronin, T.N. Pozmogova, Y.A. Vorotnikov, G.D. Vavilov, A.A. Ivanov, V.V. Yanshole, A.R. Tsygankova, T.Y. Gusel'nikova, Y.V. Mironov, M.A. Shestopalov, PEGylation of Terminal Ligands as a Route to Decrease the Toxicity of Radiocontrast Re_6-Clusters // Int. J. Mol. Sci. 2023. V. 24, № 23. P. 16569. https://doi.org/10.3390/ijms242316569 5. E.V. Pronina, Y.A. Vorotnikov, T.N. Pozmogova, A.R. Tsygankova, K. Kirakci, K. Lang, M.A. Shestopalov, Multifunctional Oxidized Dextran as a Matrix for Stabilization of Octahedral Molybdenum and Tungsten Iodide Clusters in

	Aqueous Media // Int. J. Mol. Sci. 2023. V. 24, № 12. P. 10010. https://doi.org/10.3390/ijms241210010 6. K. Kirakci, M.A. Shestopalov, K. Lang, Recent developments on luminescent octahedral transition metal cluster complexes towards biological applications // Coord. Chem. Rev. 2023. V. 481. P. 215048. https://doi.org/10.1016/j.ccr.2023.215048 7. A.A. Ivanov, M. Haouas, D.V. Evtushok, T.N. Pozmogova, T.S. Golubeva, Y. Molard, S. Cordier, C. Falaise, E. Cadot, M.A. Shestopalov, Stabilization of octahedral metal halide clusters by host-guest complexation with γ-cyclodextrin: toward non-toxic luminescent compounds // Inorg. Chem. 2022. V. 61, № 36. P. 14462-14469. https://doi.org/10.1021/acs.inorgchem.2c02468 8. A.D. Gassan, A.A. Ivanov, T.N. Pozmogova, I.V. Eltsov, N.V. Kuratieva, Y.V. Mironov, M.A. Shestopalov, Water-soluble chalcogenide W_6-clusters: on the way to biomedical applications // Int. J. Mol. Sci. 2022. V. 23, № 15. P. 8734. https://doi.org/10.3390/ijms23158734 9. E.V. Pronina, T.N. Pozmogova, Y.A. Vorotnikov, A.A. Ivanov, M.A. Shestopalov, The role of hydrolysis in biological effects of molybdenum cluster with DMSO ligands // J. Biol. Inorg. Chem. 2022. V. 27. P. 111-119. https://doi.org/10.1007/s00775-021-01914-3 10. T.N. Pozmogova, N.A. Sitnikova, E.V. Pronina, S.M. Miroshnichenko, A.O. Kushnarenko, A.O. Solovieva, S.S. Bogachev, G.D. Vavilov, O.A. Efremova, Y.A. Vorotnikov, M.A. Shestopalov, Hybrid system $\{W_6I_8\}$-cluster/dsDNA as an agent for targeted X-ray induced photodynamic therapy of cancer stem cells // Mater. Chem. Front. 2021, V. 5. No. 20. P. 7499-7507. https://doi.org/10.1039/D1QM00956G 11. D.I. Konovalov, A.A. Ivanov, Y.A. Vorotnikov, N.V. Kuratieva, I.V. Eltsov, K.A. Kovalenko, M.A. Shestopalov, Self-assembled microporous M-HOFs based on octahedral rhenium cluster with benzimidazole // Inorg. Chem. 2021. V.

	60. No. 19. P. 14687-14696. https://doi.org/10.1021/acs.inorgchem.1c01771 12. N.A. Vorotnikova, V.A. Bardin, Y.A. Vorotnikov, K. Kirakci, L.S. Adamenko, A.Y. Alekseev, H.-J. Meyer, P. Kubát, Y.V. Mironov, K. Lang, M.A. Shestopalov, Heterogeneous photoactive antimicrobial coating based on a fluoroplastic doped with an octahedral molybdenum cluster compound // Dalton Trans. 2021. V. 50. No. 24. P. 8467-8475. https://doi.org/10.1039/D1DT01102B 13. M.V. Marchuk, N.A. Vorotnikova, Y.A. Vorotnikov, N.V. Kuratieva, D.V. Stass, M.A. Shestopalov, Optical property trends in a family of $\{Mo_6I_8\}$ aquahydroxo complexes // Dalton Trans., 2021, V. 50. No. 24. P. 8794-8802. https://doi.org/10.1039/D1DT01293B 14. K. Kirakci, T.N. Pozmogova, A.Y. Protasevich, G.D. Vavilov, D.V. Stass, M.A. Shestopalov, K. Lang, Water-Soluble Octahedral Molybdenum Cluster Complex as a Potential Agent for X-Ray Induced Photodynamic Therapy // Biomater. Sci. 2021. V. 9. No. 8. P. 2893-2902. https://doi.org/10.1039/D0BM02005B 15. C. Falaise, S. Khlifi, P. Bauduin, P. Schmid, W. Shepard, A.A. Ivanov, M.N. Sokolov, M.A. Shestopalov, P.A. Abramov, S. Cordier, J. Marrot, M. Haouas, E. Cadot, “Host in host” supramolecular core-shell type systems based on giant ring-shaped polyoxometalate // Angew. Chem. Int. Ed. 2021. V. 60. P. 14146-14153. https://doi.org/10.1002/anie.202102507.

«Сведения верны»

Официальный оппонент /Шестопалов М.А./

16.04.2026

Подпись заверяю
Уч. секретарь ИНХСОРАН
О.А. Герасько
«16» 04 2026