«УТВЕРЖДАЮ»
Директор ИОС УрО РАН,
д.х.н., профессор РАН
_____ Вербицкий Е. В.
«24» апреля 2026 г.

ОТЗЫВ
ведущей организации

на диссертационную работу **Кошенсковой Ксении Андреевны** на тему «**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 (химические науки)

Актуальность темы диссертационного исследования. Диссертационная работа Кошенсковой К.А. выполнена в активно развивающейся междисциплинарной области – бионеорганической химии, одной из задач которой является направленный дизайн координационных соединений, обладающих широким спектром биологической активности. Именно координационная химия предоставляет уникальные синтетические возможности для создания новых биоактивных молекул благодаря широкому диапазону возможной геометрии, большому выбору центральных атомов металлов и органических лигандов, что позволяет варьировать электронное строение, пространственную структуру и, как следствие, физико-химические и биологические свойства комплексов. Использование в качестве комплексообразователя биогенные металлы, такие как медь и кобальт, может позволить снизить токсичность по сравнению с неорганическими солями или комплексами абиогенных элементов, что является важным условием при разработке потенциальных фармакологических агентов. С синтетической точки зрения, использование различных подходов и применение лигандов разной природы (например, карбоксилатов, N-донорных гетероциклов) открывает широкие возможности для направленного повышения антипролиферативной и антибактериальной активностей. Более того, синтез не только гомометаллических, но и гетерометаллических координационных соединений различного состава и строения, открывает возможности создания мультимодальных и мультитаргентных молекул, способных одновременно воздействовать на несколько клеточных мишеней. Таким образом, направленный синтез новых карбоксилатных комплексов меди(II) и

кобальта(II) с заданными свойствами является актуальной и востребованной задачей современной бионеорганической химии.

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа изложена на 202 страницах, включает 58 рисунков, 5 схем, 27 таблиц, список литературы содержит 181 наименование. Работа построена классическим образом: введение, литературный обзор (глава 1), экспериментальная часть (глава 2), обсуждение результатов (глава 3), заключение и выводы. Приложение включает список полученных соединений и дополнительные материалы по физико-химическим и биологическим испытаниям.

Во введении диссертационной работы обоснована актуальность, сформулированы цель и задачи исследований, научная новизна и практическая значимость.

Первая глава включает обзор литературных данных по методам создания биологически активных координационных соединений. Показано, что за счет модификации структуры лиганда и металлоцентра(ов) возможно повышение активности, снижение токсичности, улучшение физико-химических, фармакологических свойств, расширение спектра действия гомо- и гетерометаллических комплексов. Кошенскова К.А. проанализировала и обобщила данные зависимости антибактериальной и антипролиферативной активности от состава и строения комплексов меди(II) и кобальта(II).

Полнота обзора говорит о стремлении автора быть в курсе всех передовых исследовании в области химии координационных соединений. Данный обзор может быть рекомендован к публикации в одном из ведущих журналов.

Вторая глава включает всю экспериментальную часть работы и содержит описание подготовки реактивов, методик синтеза, данных физико-химических методов исследования всех полученных координационных соединений (ИК-спектроскопии, CHNS-анализа, РСА, рентгенофазового анализа порошков, электронных спектров поглощения, термического анализа), антипролиферативной и противомикробной активности.

Третья глава посвящена обсуждению полученных новых гомо- и гетерометал-лических комплексов меди(II) и кобальта(II), содержащих анионы ряда органических кислот, а также пиридиновые, тетразиновые и имидазольные лиганды.

В процессе реализации поставленных целей Кошенскова К.А. проделала огромную синтетическую работу. Она получила и охарактеризовала различными физико-химическими методами 47 новых координационных соединений, причем строение 44-х комплексов определено методом РСА. Кошенскова К.А. разработала методики синтеза гетерометаллических

гептаядерных $\{Cu_4^{II}\text{-}Ln_3^{III}\}$ (Ln = Eu, Tb, Gd, Sm) изоструктурных комплексов с использованием «блочного фрагмента» $[Cu_2(H_2citr)_2(1,10\text{-phen})_2]$ в качестве исходного компонента. Особо следует отметить усилия автора, направленные на выявление влияния анионного и N-донорного фрагментов, ядерности комплекса, природы комплексообразователя, а также присутствия гетерометалла на проявление антибактериальной и антипролиферативной активностей полученных серий соединений.

Научная новизна, практическая и теоретическая значимость и ценность полученных соискателем результатов и выводов состоит в разработке методики синтеза новых гетерометаллических гептаядерных $\{Cu_4Ln_3\}$ комплексов с использованием «блочного фрагмента», установлении условий формирования комплексов с ядром $\{Cu_xLi_2\}$, где x = 2, 4, 6; выведении закономерностей «состав–структура–биоактивность» при варьировании комплексообразователя, анионного и N-донорного фрагментов, ядерности комплекса и природы дополнительного металла в полученных сериях соединений, которые могут быть использованы при создании и оптимизации новых кандидатов в препараты на основе металлов для химиотерапевтических целей. Автором были выявлены соединения-лидеры с многообещающими значениями МИК, IC_{50} и SI, которые превосходят препараты сравнения, определены наиболее чувствительные к действию комплексов бактериальные штаммы и опухолевые линии. Также получены новые высокоселективные карбоксилатные комплексы Co(II) и Co(II)-Li(I) с олигопиридинами, демонстрирующие *in vitro* высокую цитотоксическую активность с эффективными концентрациями в субмикро- и субнаномолярных диапазонах.

Достоверность и обоснованность сформулированных автором выводов и научных положений. В диссертационной работе Кошенсковой К.А. применяемые методы исследования выбраны корректно и в полной мере соответствуют поставленным задачам. О высоком научном уровне и значимости проведённых экспериментов свидетельствует использование современных физических и физико-химических методик. Сделанные автором выводы являются достаточно убедительными, обоснованными, достоверными и полностью согласуются с полученными экспериментальными данными.

Научная специальность, которой соответствует диссертация.
Диссертационная работа Кошенсковой К.А. соответствует паспорту научной специальности 1.4.1 – Неорганическая химия (отрасль наук – химические), в пунктах:

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.3. Химическая связь и строение неорганических соединений.

П.5. Взаимосвязь между составом, строением и свойствами неорганических соединений. Неорганические наноструктурированные материалы.

П.6. Определение надмолекулярного строения синтетических и природных неорганических соединений, включая координационные.

П.7. Процессы комплексообразования и реакционная способность координационных соединений, Реакции координированных лигандов.

Рекомендации по использованию результатов диссертационной работы.

Полученные в ходе диссертационного исследования Кошенсковой К.А. результаты и выводы могут быть использованы в исследованиях и работах, проводимых в соответствующих областях неорганической, координационной и бионеорганической химии, а также ряда смежных дисциплин в следующих профильных организациях: Институте неорганической химии им. А.В. Николаева СО РАН, Обособленном структурном подразделении «Федеральный исследовательский центр «Казанский научный центр РАН» Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова, Институте металлоорганической химии им. Г.А. Разуваева РАН, Институте элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН, Московском государственном университете имени М.В. Ломоносова, Институте физиологически активных веществ РАН и др.

Несмотря на общее положительное впечатление о диссертации Кошенсковой К.А., при изучении рукописи возникли **некоторые замечания и вопросы:**

1. Что помешало автору охарактеризовать 3 из 47 новых комплексов методом РСА? Являются ли представленные характеристики указанных комплексов достаточными?

2. В экспериментальной части для образцов **34.2Eu, 34.2Tb, 34.2Gd** и **34.2Sm** (стр.69 диссертации) представлены данные элементного анализа и ИК спектроскопии для бессольватного продукта. Для комплекса **34.2Eu** методом СТА было показано, что процесс десольватации начинается сразу после выделения кристаллов из маточного раствора. Однако представляется маловероятным, что процесс десольватации при комнатной температуре проходит полностью. Каким образом определяли окончание процесса десольватации указанных комплексов?

3. Чем можно объяснить огромную разницу в выходах медно-литиевых комплексов **37.2**, **38.2**, **39.2** и **40.2** (73%, 9%, 22% и 81%) - (стр.72 - 74

диссертации)? Проводили ли оптимизацию процессов? Если «нет», то какие пути повышения выходов комплексов **38.2** и **39.2** может предложить автор?

4. Автор исследовала устойчивость ряда комплексов в течение 48 часов. Из каких соображений был выбран этот период времени и достаточен ли он?

Вышеперечисленные замечания носят дискуссионный или технический характер, а потому не снижают общей научной новизны и практической значимости, а также общего высокого качества диссертационной работы К.А. Кошенсковой.

Заключение. Диссертация Кошенсковой Ксении Андреевны **«Синтетические пути направленного повышения антипролиферативной и антибактериальной активностей карбоксилатных комплексов меди(II) и кобальта(II)»** является законченной научно-квалификационной работой, в которой решен ряд актуальных задач, имеющих большую значимость для развития современной неорганической химии, а именно – разработаны методики получения гетерометаллических карбоксилатных комплексов, содержащие металлоостовы $\{Cu_4Ln_3\}$, $\{Cu_2Ag_4\}$, $\{Cu_6Li_2\}$, $\{Cu_4Li_2\}$, $\{Cu_2Li_2\}$, $\{Co_2Li_2\}$; на основании данных биологической активности полученных серий соединений проведен корреляционный анализ «состав–структура–биоактивность» при варьировании комплексообразователя, аниона, N-донорного лиганда, ядерности комплекса, гетерометалла.

Диссертация Кошенсковой К.А. **«Синтетические пути направленного повышения антипролиферативной и антибактериальной активностей карбоксилатных комплексов меди(II) и кобальта(II)»** по своей актуальности, а также новизне, достоверности, практической значимости и ценности полученных результатов и выводов полностью соответствует требованиям, 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 марта 2024 г., а ее автор, **Кошенскова Ксения Андреевна**, несомненно **заслуживает присуждения ей ученой степени кандидата химических наук** по специальности 1.4.1 – Неорганическая химия (химические науки).

Отзыв подготовлен Филяковой Верой Ивановной – доктором химических наук (специальность 02.00.03 – Органическая химия), профессором, ведущим научным сотрудником подразделения Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института органического синтеза им. И.Я.

Постовского Уральского отделения Российской академии наук (ИОС УрО РАН).

Филякова Вера Ивановна

«24» апреля 2026 г.

Отзыв по диссертации Кошенсковой К.А. был заслушан, обсужден и утвержден на заседании семинара лаборатории гетероциклических соединений ИОС УрО РАН от 22.04.2026 г., протокол № 11.

Почтовый адрес: 620066, г. Екатеринбург, ул. Софьи Ковалевской, д. 22/20, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского Уральского отделения Российской академии наук (ИОС УрО РАН).
Тел составителя отзыва: +7 922 203-30-95, электронные адреса составителя отзыва: *filver@mail.ru* и *vif@ios.uran.ru.*

Подпись Филяковой В.И. заверяю:

Ученый секретарь ИОС УрО РАН,
к.т.н. Красникова О.В.

«24» апреля 2026 г.

Сведения о ведущей организации

по диссертационной работе **Кошенсковой Ксении Андреевны** на тему «**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 (химические науки)

Полное название организации в соответствии с уставом	Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского Уральского отделения Российской академии наук
Сокращенное название организации в соответствии с уставом	ИОС УрО РАН
Ведомственная принадлежность	Министерство науки и высшего образования РФ
Почтовый адрес, индекс организации	620066, г. Екатеринбург, ул. Софьи Ковалевской, д. 22 / 20
Веб-сайт	https://iosuran.ru
Телефон	+7 (343) 369-30-58
Адрес электронной почты	admin@ios.uran.ru
Список основных публикаций работников ведущей организации по теме диссертации в рецензируемых научных изданиях за последние 5 лет (не более 15 публикаций)	1. Shakirova O. G., Morozova T. D., Kudyakova Y. S., Bazhin D. N., Kuratieva N., Klyushova L. S., Lavrov A. N., Lavrenova L. G. Synthesis, Structure, and Properties of a Copper(II) Binuclear Complex Based on Trifluoromethyl Containing Bis(pyrazolyl)hydrazone // International Journal of Molecular Sciences. 2024. Vol. 25. No. 17. p. 9414. DOI: 10.3390/ijms25179414 2. Gureva Y. A., Zalevskaya O. A., Shevchenko O. G., Slepukhin P. A., Makarov V. A., Kuchin A. V. Copper(II) complexes with terpene derivatives of ethylenediamine: synthesis, and antibacterial, antifungal and antioxidant activity // RSC Advances. 2022. Vol. 12. No. 15. pp. 8841-8851. DOI: 10.1039/d2ra00223j 3. Slovesnova N. V., Minin A., Belousova A. V., Ustyugov A. A., Chaprov K. D., Krinochkin A. P., Valieva M. I., Shtaitz Y. K., Starnovskaya E. S., Nikonov I., Tsmokalyuk A. N., Kim G. A., Santra S., Kopchuk D. S., Nosova E. V., Zyryanov G. V. New TEMPO–Appended 2,2′-Bipyridine-Based Eu(III), Tb(III), Gd(III) and Sm(III) Complexes: Synthesis, Photophysi-

cal Studies and Testing Photoluminescence-Based Bioimaging Abilities // Molecules. 2022. Vol. 27. No. 23. p. 8414. DOI: 10.3390/molecules27238414

4. Babu A., Joy M. N., Sunil K., Sajith A. M., Santra S., Zyryanov G. V., Konovalova O. A., Butorin I. I., Muniraju K. Towards novel tacrine analogues: $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ catalyzed improved synthesis, *in silico* docking and hepatotoxicity studies // RSC Advances. 2022. Vol. 12. No. 35. pp. 22476-22491. DOI: 10.1039/d2ra03225b
5. Khamidullina L. A., Puzyrev I. S., Burygin G., Dorovatovskii P. V., Zubavichus Y. V., Mitrofanova A. V., Khrustalev V. N., Timofeeva T. V., Slepukhin P. A., Tobysheva P. D., Pestov A. V., Solari E., Tskhovrebov A. G., Nenajdenko V. G. Unsymmetrical Trifluoromethyl Methoxyphenyl β-Diketones: Effect of the Position of Methoxy Group and Coordination at Cu(II) on Biological Activity // Molecules. 2021. Vol. 26. No. 21. p. 6466. DOI: 10.3390/molecules26216466
6. В. И. Филякова, Н. С. Болтачева, М. Г. Первова, В. Н. Чарушин. Синтез 4′-трифторметил- и 4′-дифторметил-2,2′:6′,2′′-терпиридинов. *Изв. АН. Сер. Хим.*, 2024, **73**, 1709 [Filyakova, V.I., Boltacheva, N.S., Pervova, M.G., *Charushin V. N.* Synthesis of 4′-trifluoromethyl- and 4′-difluoromethyl-2,2′:6′,2″-terpyridines. *Russ Chem Bull.*, 2024, **73**, 1709–1715. https://doi.org/10.1007/s11172-024-4288-5.
7. V. I. Filyakova, N. S. Boltacheva, M. G. Pervova, V. N. Charushin. «A new synthesis of 4'-trifluoromethyl-2,2':6',2"-terpyridine» *Mend. Commun.*, 2021, **31** (3), 388; http://dx.doi.org/10.1016/j.mencom.2021.04.035
8. Н. С. Болтачева, П. А. Слепухин, М. Г. Первова, А. Х. Рудина, И. В. Чемагина, Н. П. Тайбинов, В. И. Филякова, Б. Г. Лобойко, В. Н.Чарушин. «Оксимы фторалкилсодержащих 1,3-дикетонов: особенности синтеза, анализа и термостабильность». *Известия Академии наук. Серия химическая, 2022, № 7, С.* 1464—1473. DOI: 10.1007/s11172-022-3552-9
9. Filyakova V. I., Boltacheva N. S., Slepukhin P. A., Charushin V. N. «Efficient one-pot synthesis of 3-(polyfluoroalkyl)pyrazol-4-amines» *Chem. Heterocycl. Compd.* 2023, **59**, 546. https://hgs.osi.lv/index.php/hgs/editor/submission/7265
10. Н. С. Болтачева, П. А. Слепухин, М. Г. Первова, Д. Л. Чижов, В. И. Филякова, В. Н. Чарушин. «Синтез, молекулярное и кристаллическое строение новых енаминокетонов, содержащих трифторметильные и 3- или 4-пиридильные заместители». *Изв. АН. Сер. Хим., 2025, том 74, № 2, 451 – 460. [N. S. Boltacheva, P. A. Slepukhin, M. G. Pervova, D. L. Chizhov, V. I. Filyakova, V. N. Charushin* Synthesis, molecular and crys-

	tal structures of new amino enones containing trifluoromethyl and 3- or 4-pyridyl substituents. *Russ. Chem. Bull., 2025, Vol. 74, No. 2, 451 – 460.* DOI:10.1007/s11172-025-4537-2

«Верно»

Ученый секретарь ИОС УрО РАН,
к.т.н. Красникова О.В.

«24» апреля 2026 г.