Заключение диссертационного совета МГУ.014.7
по диссертации на соискание ученой степени кандидата наук

Решение диссертационного совета от «17» ноября 2023 г. №13

О присуждении **Гончар Марии Романовны**, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата химических наук.

Диссертация «**Соединения рутения, золота и иридия с фосфитными лигандами на основе глюкозы как перспективные противоопухолевые агенты**» по специальностям 1.4.16 — «Медицинская химия» (химические науки), 1.4.11. – «Бионеорганическая химия» (химические науки) принята к защите диссертационным советом 29 сентября 2023 г., протокол № 10.

Соискатель **Гончар Мария Романовна,** 1995 года рождения, в 2018 году окончила химический факультет Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», в 2022 году окончила аспирантуру химического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова».

Соискатель работает младшим научным сотрудником в лаборатории органического синтеза кафедры медицинской химии и тонкого органического синтеза на химическом факультете Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова.

Диссертация выполнена на кафедре медицинской химии и тонкого органического синтеза химического факультета ФГБОУ ВО **«Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова»**.

Научные руководители: доктор химических наук, Милаева Елена Рудольфовна, профессор кафедры медицинской химии и тонкого органического синтеза химического факультета ФГБОУ ВО «**Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова**» и кандидат химических наук Назаров Алексей Анатольевич, доцент кафедры медицинской химии и тонкого органического синтеза химического факультета ФГБОУ ВО «**Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова**»

Официальные оппоненты:

1. **Белоглазкина Елена Кимовна** - доктор химических наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение

высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», химический факультет, профессор кафедры органической химии;

2. **Луценко Ирина Александровна** - доктор химических наук, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт общей и неорганической химии имени Н.С. Курнакова РАН», ведущий научный сотрудник лаборатории химии координационных полиядерных соединений;
3. **Друзина Анна Александровна** - кандидат химических наук, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт элементорганических соединений имени А.Н. Несмеянова РАН», старший научный сотрудник лаборатории алюминий- и борорганических соединений;

Соискатель имеет 21 опубликованную работу, из них 11 работ по теме диссертации, из которых 3 статьи, опубликованные в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных для защиты в диссертационном совете МГУ по специальностям 1.4.16. «Медицинская химия», 1.4.11. «Бионеорганическая химия». Во всех работах вклад автора являлся определяющим. Наиболее значимые из них:

1. **Gonchar Maria R.,** Ninin Fedor S., Mazur Dmitrii M., Lyssenko Konstantin A., Milaeva Elena R., Nazarov Alexey A., Organometallic Iridium Complexes with Glucose Based Phosphite Ligands // Inorganics, MDPI. – 2023. – Vol 11. – P. 124. DOI: 10.3390/inorganics11030124. **IF: 2.5 (Web of Science, Q2 (2023)), вклад 70%.**
2. **Gonchar Maria R.,** Matnurov Egor M., Burdina Tatiana A., Zava Oliver, Ridel Tina, Milaeva Elena R., Dyson Paul J., Nazarov Alexey A., Ruthenium(II)–arene and triruthenium-carbonyl cluster complexes with new water-soluble phopsphites based on glucose: Synthesis, characterization and antiproliferative activity // Journal of Organometallic Chemistry, Elsevier BV. – 2020. – Vol. 919. – P. 121312. DOI: 10.1016/j.jorganchem.2020.121312. **IF: 2.345 (Web of Science, Q2, 2020), вклад 60%.**
3. **Gonchar M.R.,** Ninin F.S., Milaeva E.R., Nazarov A.A., Hydrolytically stable organometallic ruthenium complexes with glucose-based phosphite ligands // Russian Chemical Bulletin, Springer Nature. – 2022. – Vol. 71, no. 5. – P. 962-966. DOI: 10.1007/s11172-022-3497-z. **IF: 1.704 (Web of Science, Q3(2022)), вклад 65%.**

На диссертацию и автореферат поступило 4 дополнительных отзыва, все положительные.

Выбор официальных оппонентов обосновывался компетентностью данных ученых в сфере медицинской и бионеорганической химии, а также имеющимися у них научными публикациями по теме диссертации и способностью определить научную и практическую значимость исследования.

Диссертационный совет отмечает, что представленная диссертация на соискание ученой степени кандидата химических наук является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решены актуальные задачи, имеющие значение для развития медицинской и бинеорганической химии, а именно:

1. Впервые предложен синтетический подход и получены серии комплексов Au(I), Ru(II) и Ir(III) с лигандами на основе бициклофосфитов глюкозы, содержащих фрагмент азотистых оснований (тимина, урацила) или 5-фторурацила, а также лекарственного препарата – бексаротена.

2. Выявлена зависимость структура – цитотоксичность к опухолевым клеткам для полученных серий соединений. Продемонстрирована явная зависимость цитотоксичности от природы металла и ее зависимость от природы уходящей группы, пиримидинового основания и бициклофосфита.
3. Установлено, что введение фрагмента противоопухолевого препарата бексаротена в структуру комплексов Ru(II) и Au(I) приводит к значительному возрастанию антипролиферативной активности.
4. Показано, что природа металла и пиримидинового основания в фрагменте бициклофосфита влияют на стабильность соединений в водных растворах, а наличие различных галогенов (Cl, Br, I) в качестве уходящих групп для комплексов рутения оказывает существенное влияние на их стабильность.

Полученные в диссертационной работе результаты имеют практическую значимость при создании новых противоопухолевых соединений на основе не биогенных металлов.

Диссертация представляет собой самостоятельное законченное исследование, обладающее внутренним единством. Положения, выносимые на защиту, содержат новые научные результаты и свидетельствуют о личном вкладе автора в науку:

1. Методом конструирования полифункциональных физиологически активных соединений рутения, иридия и золота является введение в структуру комплексов в качестве лигандов бициклофосфитов глюкозы, пиримидиновых азотистых оснований и фрагмента лекарственного препарата – бексаротена.
2. Цитотоксичность комплексов Ru(II), Ir(III) и Au(I) зависит от ряда факторов: природы металла, наличия остатка глюкозы и пиримидинового основания, а также природы уходящей группы.
3. Введение фрагмента противоопухолевого препарата бексаротена в структуру

комплексов Ru(II) и Au(I) приводит к повышению антипролиферативной активности, а для комплексов Ir(III) с фрагментом бексаротена характерно значительное снижение антипролиферативной активности.

4. Стабильность соединений в водных растворах определяется природой металла и галогенов (Cl, Br, I) в качестве уходящих групп: все комплексы Ir(III) устойчивы в реакциях лигандного обмена; в ряду соединений Ru(II) наибольшей устойчивостью обладают комплексы с бромом и иодом.
5. Структурная модификация пиримидинового основания в лиганде существенно влияет на стабильность, и, в частности, при введении метильной группы стабильность комплексов значительно повышается.

На заседании 17 ноября 2023 года диссертационный совет принял решение присудить Гончар М.Р. ученую степень кандидата химических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 22 человек, из них докторов наук по специальности 1.4.16. «Медицинская химия» – 6 человек; по специальности 1.4.3. «Бионеорганическая химия» – 3 человека, участвовавших в заседании, из 29 человек, входящих в состав совета (дополнительно введены на разовую защиту 3 человека), проголосовали: «за» – 22, «против» – 0, «недействительных бюллетеней» – 0.

Председатель совета,
д.х.н., проф. Караханов Э. А.

Ученый секретарь совета,
к.х.н. Лозинская Н. А.

17.11.2023