

Заключение диссертационного совета МГУ.02.06
по диссертации на соискание ученой степени кандидата наук

Решение диссертационного совета от «10» июня 2022 г. № 38

О присуждении **Никитину Евгению Александровичу**, гражданину Российской Федерации, ученой степени кандидата химических наук.

Диссертация **«Синтез и биологическая активность оловоорганических комплексов с антиоксидантными фенольными лигандами»** по специальностям 02.00.16 – «Медицинская химия» и 02.00.12 – «Бионеорганическая химия» и принята к защите диссертационным советом 29 апреля 2022 г., протокол № 32.

Соискатель **Никитин Евгений Александрович** 1994 года рождения, в **2017** году с отличием окончил факультет фундаментальной физико-химической инженерии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования **«Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»**, в **2021** году завершил обучение в очной аспирантуре химического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования **«Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»**.

Соискатель в настоящее время является младшим научным сотрудником лаборатории биоэлементоорганической химии кафедры медицинской химии и тонкого органического синтеза химического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования **«Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»**.

Диссертация выполнена на кафедре медицинской химии и тонкого органического синтеза химического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования **«Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»**.

Научные руководители:

- доктор химических наук, профессор **Милаева Елена Рудольфовна**, заведующий кафедрой 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 **Шпаковский Дмитрий Борисович**, старший научный сотрудник лаборатории биоэлементоорганической химии кафедры медицинской химии и тонкого органического синтеза химического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования **«Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»**.

Официальные оппоненты:

Грин Михаил Александрович – доктор химических наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «МИРЭА - Российский технологический университет», Институт тонких химических технологий имени М.В. Ломоносова, заведующий кафедрой химии и технологии биологически активных соединений, медицинской и органической химии имени Н.А. Преображенского;

Санина Наталия Алексеевна – доктор химических наук, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт проблем химической физики Российской академии наук», главный научный сотрудник отдела строения вещества;

Зайцев Кирилл Владимирович – доктор химических наук, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Химический факультет, ведущий научный сотрудник лаборатории биологически активных органических соединений кафедры органической химии

дали положительные отзывы на диссертацию.

Соискатель имеет 28 опубликованных работ, в том числе **по теме диссертации** 22 работы, из них 4 статьи, опубликованные в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных для защиты в диссертационном совете МГУ по специальностям 02.00.16 - «Медицинская химия и 02.00.12 – «Бионеорганическая химия».

- 1) **Nikitin E.A.**, Shpakovsky D.B., Tyurin V.Yu., Kazak A.A., Gracheva Yu.A., Vasilichin V.A., Pavlyukov M.S., Mironova E.M., Gontcharenko V.E., Lyssenko K.A., Antonets A.A., Dubova L.G., Shevtsov P.N., Shevtsova E.F., Shamraeva M.A., Shtil A.A., Milaeva E.R., Novel organotin complexes with phenol and imidazole moieties for optimized antitumor properties // Journal of Organometallic Chemistry, 2022, Vol. 959, P. 122212, <https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2021.122212>. IF = **2.369** (Web of Science).
- 2) Milaeva E.R., Shpakovsky D.B., Gracheva Yu.A., Antonenko T.A., Ksenofontova T.D., **Nikitin E.A.**, Berseneva D.A. Novel selective anticancer agents based on Sn and Au complexes. Mini-review // Pure and Applied Chemistry, 2020, Vol. 92, No 8, P. 1201-1216, <https://doi.org/10.1515/pac-2019-1209>. IF = **2.453** (Web of Science).
- 3) Додохова М.А., Котиева И.М., Сафроненко А.В., Алхусейн-Кулягинова М.С., Сухорукова Н.В., Котиева В.М., Котиева Е.М., Шпаковский Д.Б., **Никитин Е.А.**, Милаева Е.Р., Влияние гибридного оловоорганического соединения на активность перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты тканей печени животных-опухоленосителей меланомы B16 // Бюллетень Экспериментальной Биологии и Медицины, 2021, Вып. 172, No 12, С. 756-759, <https://doi.org/10.47056/0365-9615-2021-172-12-756-759>. IF = **0.804** (Scopus).
- 4) Polovinkina M.A., Osipova A.D., Osipova V.P., Berberova N.T., **Nikitin E.A.**, Shpakovsky D.B., Milaeva E.R., Antioxidant activity of tertiary amines with 2,6-di-tert-butylphenol and

pyridine moieties, AIP Conference Proceedings, 2022, Vol. 2390 P. 020059-1-020059-5, <https://doi.org/10.1063/5.0069278>. IF = **0.402** (Scopus).

На диссертацию и автореферат поступило 6 дополнительных отзывов, все положительные.

Выбор официальных оппонентов обосновывался их высокой компетентностью в области органической химии, синтетических методов органической химии, медицинской химии, а также наличием их публикаций в ведущих российских и зарубежных рецензируемых научных изданиях по вопросам, близким к проблематике диссертации.

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 бионеорганической химии, а именно:

- Предложен синтетический подход к созданию серии антиоксидантов фенольного типа, содержащих фрагмент N-гетероцикла. Для пиридинсодержащих 2,6-ди-*трет*-бутилфенолов получены водорастворимые формы. Выявлена зависимость антиоксидантных свойств полученных веществ от длины линкера между фенольной и амидной функциональными группами в молекулах антиоксидантов. Установлен пролонгированный характер радикал-связывающей активности соединений. Выявлено отсутствие зависимости степени выраженности антиоксидантных свойств от гидрофиллизации соединения. Обнаружены антигенотоксические свойства гидрофильных форм пиридинсодержащих 2,6-ди-*трет*-бутилфенолов. Подтверждена эффективность веществ в роли радиопротекторов в тестах с ионизирующим излучением.

- Впервые получена серия оловоорганических комплексов с имидазолсодержащими 2,6-ди-*трет*-бутилфенолами. Установлено, что введение оловоорганического фрагмента разнонаправлено: наблюдается снижение антиоксидантной активности, но существенно возрастает антипролиферативная активность. Установлена зависимость цитотоксичности от природы заместителей при атоме Sn.

- Выявлено соединение-хит со значениями полумаксимальной ингибирующей концентрации в наномолярном диапазоне. Установлено, что соединение-хит оказывает токсический эффект на клеточные линии, резистентные к цисплатину. Обнаружено стабилизирующее действие комплексов на полимеризацию тубулина, что, по-видимому, является одним из механизмов цитостатического

действия.

Полученные в диссертационной работе результаты имеют практическую значимость при создании антиоксидантов и высокоэффективных цитостатических агентов.

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:

- Эффективным подходом к получению серии пиридин- и имидазолсодержащих *пара*-замещённых 2,6-ди-*трет*-бутилфенолов и оловоорганических комплексов на их основе является использование линкеров различной длины с амидной связью.

- Наличие линкера $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ между фенольным и гетероциклическим фрагментом, связанным CONH группой, повышает антиоксидантную активность органических соединений, а введение оловоорганического фрагмента снижает её.

- Гидрофильные формы пиридинсодержащих *пара*-замещённых 2,6-ди-*трет*-бутилфенолов проявляют антигенотоксичные свойства и эффективны в роли радиопротекторов в тестах с ионизирующим излучением.

- Цитотоксичность оловоорганических комплексов с имидазолсодержащими 2,6-ди-*трет*-бутилфенолами зависит от природы и числа органических групп при атоме олова и длины линкера между фенольным и гетероциклическим фрагментом, а комплекс трифенилолова проявляет активность на резистентных клеточных линиях и образцах опухолевых тканей, полученных от пациентов.

- Оловоорганические комплексы с имидазолсодержащими 2,6-ди-*трет*-бутилфенолами имеют аномальное влияние на полимеризацию тубулина как митотические яды и ускоряют образование микротрубочек.

На заседании **10 июня 2022 года** диссертационный совет принял решение присудить **Никитину Евгению Александровичу** ученую степень кандидата химических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 20 человек, из них 9 докторов наук по специальностям рассматриваемой диссертации: по специальности 02.00.16 – «Медицинская химия» (химические науки) – 6 человек, по специальности 02.00.03 – «Органическая химия» (химические науки) – 3 человека, участвовавших в заседании, из 27 человек, входящих в состав совета (дополнительно введены на разовую защиту 3 человека), проголосовали: «за» - 20, «против» - 0, «недействительных бюллетеней» - 0.

Председатель диссертационного совета МГУ.02.06,
д.х.н., профессор

Караханов Э.А.

Ученый секретарь диссертационного совета МГУ.02.06,
к.х.н.

Лозинская Н.А.

10 июня 2022 года