

Заключение диссертационного совета МГУ.014.6
по диссертации на соискание ученой степени кандидата наук
Решение диссертационного совета от «15» ноября 2023 г. № 100

О присуждении Федотовой Анжелике Олеговне, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата химических наук.

Диссертация «Комплексы Sc^{3+} , Y^{3+} , $Tb^{3+}(Eu^{3+})$ и Bi^{3+} с конъюгатами коротких аналогов соматостатина для диагностики и терапии онкологических заболеваний» по специальности 1.4.13 – «Радиохимия» (химические науки) принята к защите диссертационным советом «27» сентября 2023, протокол № 93.

Соискатель Федотова Анжелика Олеговна 1993 года рождения, в 2018 году окончила специалитет химического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», в 2022 году окончила очную аспирантуру Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова» на кафедре радиохимии химического факультета по направлению 04.06.01 – «Химические науки», специальность 1.4.13 – «Радиохимия» (химические науки).

Соискатель работает младшим научным сотрудником на кафедре радиохимии химического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», а также младшим научным сотрудником Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт элементоорганических соединений имени А.Н. Несмеянова Российской академии наук».

Диссертация выполнена в лаборатории радиофармацевтической химии кафедры радиохимии химического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова».

Научный руководитель – кандидат химических наук **Егорова Байирта Владимировна**, старший научный сотрудник кафедры радиохимии химического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова».

Официальные оппоненты:

Ермолаев Станислав Викторович - доктор химических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории радиоизотопного комплекса Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт ядерных исследований Российской академии наук»;

Красикова Раиса Николаевна – кандидат химических наук, ведущий научный сотрудник, заведующая лабораторией радиохимии Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт мозга человека имени Н.П. Бехтерева Российской академии наук»;

Розенкранц Андрей Александрович – доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник кафедры биофизики биологического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»; ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики внутриклеточного транспорта Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт биологии гена Российской академии наук» - дали положительные отзывы на диссертацию.

Соискатель имеет 22 опубликованные работы, в том числе по теме диссертации 14 работ, их них 4 статьи, опубликованных в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных для защиты в диссертационном совете МГУ по специальности 1.4.13 – «Радиохимия» (химические науки), и 1 патент РФ.

1. **Yakusheva A.O.**, Titchenko N.A., Egorova B.V., Matazova E.V., Podkhalyuzina N., Osipov V.N., Khachatryan D.S., Avdeev D., Posypanova G.A., Kalmykov S.N. From octreotide to shorter analogues: synthesis, radiolabeling, stability // *Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals*. 2019. Vol. 62, № 11. P. 718–728. (Scopus, WoS, IF 1,95; 1 п.л./60%).

2. **Fedotova (Yakusheva) A.O.**, Egorova B.V., Posypanova G.A., Titchenko N.A., Khachatryan D.S., Kolotaev A.V., Osipov V.N., Kalmykov S.N. Labeling and receptor affinity of ultra-short somatostatin analogue Thz-Phe-D-Trp-Lys-Thr-DOTA // *Journal of Peptide Science*. 2021. Vol. 27, № 12. P. e3361. (Scopus, WoS, IF 2,41; 0,9 п.л./60%).

3. **Fedotova A.O.**, Aliev R.A., Egorova B.V., Kormazeva E.S., Konevega A.L., Belyshev S.S., Khankin V.V., Kuznetsov A.A., Kalmykov S.N. Photonuclear production of medical radioisotopes ¹⁶¹Tb and ¹⁵⁵Tb // *Applied Radiation and Isotopes*. 2023. Vol. 198. P. 110840. (Scopus, WoS, IF 1,79; 0,6 п.л./50%).

4. **Fedotova A.O.**, Egorova B.V., Aleshin G.Yu., Zamurueva L.S., Aliev R.A., Posypanova G.A., Priselkova A.B., Kolotaev A.V., Khachatryan D.S., Osipov V.N., Kalmykov S.N. [¹⁶¹Tb]Tb-Thz-Phe-D-Trp-Lys-Thr-DOTA: a potential radiopharmaceutical for the treatment of neuroendocrine tumors // *Mendelev Communications*. 2023. Vol. 33. No. 4. P. 469-471. (Scopus, IF 1,84; 0,3 п.л./60%).

5. Егорова Б.В., **Федотова А.О.**, Колотаев А.В., Осипов В.Н., Хачатрян Д.С. Способ получения конъюгата Boc-Thz-Phe-D-Trp-Lys(Boc)-Thr-NH-CH₂-CH₂-NH-DOTA, являющегося прекурсором для противоопухолевых радиофармпрепаратов. Патент RU 2795447 C1, 3.05.2023.

На автореферат поступило 7 дополнительных отзывов, все положительные.

Выбор официальных оппонентов обосновывался тем, что Розенкранц Андрей Александрович является специалистом в области биофизики и направленной доставки биологически активных веществ; Красикова Раиса Николаевна обладает высокой компетенцией в области радиофармацевтической химии и разработки новых радиофармпрепаратов; Ермолаев Станислав Викторович является специалистом в области радиохимии, обладающим высокими компетенциями в области получения медицинских радионуклидов. Публикации официальных оппонентов близки по своей направленности к теме рассматриваемой диссертационной работы.

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 вопросы, имеющие значение для развития радиохимии: **1.** Впервые получены данные об устойчивости комплексов исследуемых пептидных конъюгатов с радионуклидами ^{44}Sc , ^{90}Y , ^{161}Tb , ^{152}Eu , ^{207}Bi в условиях *in vitro* и *in vivo*, и предложен конъюгат Thz-Phe-D-Trp-Lys-Thr-DOТА для применения в качестве биологического вектора в составе радиофармпрепаратов; **2.** Впервые получены данные о сродстве исследуемых пептидных конъюгатов к рецепторам соматостатина на поверхности клеток нейроblastомы человека; **3.** Впервые изучен тип вторичной структуры исследуемых пептидных конъюгатов.

Практическая значимость работы Федотовой А.О. заключается в следующем: **1.** Результаты данной диссертационной работы могут быть применены для разработки диагностических и терапевтических радиофармпрепаратов на основе конъюгатов ультракоротких пептидов, меченных медицинскими радионуклидами редкоземельных элементов и висмута; **2.** Впервые установлены оптимальные условия синтеза комплексов исследуемых пептидных конъюгатов с радионуклидами ^{44}Sc , ^{90}Y , ^{161}Tb , ^{152}Eu , ^{207}Bi ; **3.** Данные о сродстве исследуемых конъюгатов к рецепторам соматостатина, влиянии расположения хелатирующей группы по отношению к пептидной последовательности на связывание радионуклида получены впервые и могут использоваться при создании и разработке новых более эффективных пептидных конъюгатов для ядерной медицины.

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.** Катионы Sc^{3+} , Y^{3+} , Tb^{3+} , Eu^{3+} , Bi^{3+} образуют высокоустойчивые комплексы с конъюгатами DOТА-Р (Р=Р1, Р2, Р3, Р4) в различных средах биологического значения, а комплекс $[\text{}^{152}\text{Eu}]\text{Eu-DOТА-Р4}$ устойчив в условиях и *in vitro*, и *in vivo*; **2.** Перенос хелатора от N-конца к С-концу аминокислотной цепи повышает стерическую доступность хелатора для катиона в растворе. Конъюгаты коротких пептидов с положением хелатора у С-конца аминокислотной цепи демонстрируют сродство к рецепторам соматостатина на поверхности клеток IMR-32, при этом добавление дополнительного органического фрагмента приводит к увеличению неспецифического связывания; **3.** Конъюгат DOТА-Р4 обладает типом вторичной структуры β -поворот (β -петля), который сохраняется при образовании комплекса с металлом и необходим для биологической активности соматостатиновых аналогов.

Личный вклад автора заключался в критическом обзоре литературных данных, подборе методик анализа методами тонкослойной и высокоэффективной жидкостной хроматографии, проведении экспериментов по определению оптимальных параметров синтеза комплексов, исследовании устойчивости комплексов *in vitro*, проведении всех теоретических расчетов методами молекулярной динамики и молекулярного докинга, проведении экспериментов с культурами клеток, участии в исследовании и непосредственном анализе конъюгатов и

комплексов методом спектроскопии кругового дихроизма, участия в экспериментах на лабораторных животных, участия в работах по разделению и выделению радионуклидов тербия из облученной мишени, самостоятельной обработке, обобщении, интерпретации и систематизации результатов, написании публикаций по теме работы.

На заседании «15» ноября 2023 г. диссертационный совет принял решение присудить Федотовой Анжелике Олеговне ученую степень кандидата химических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 17 человек, из них 6 докторов наук по специальности 1.4.13 – «Радиохимия» (химические науки), участвовавших в заседании, из 23 человек, входящих в состав, проголосовали: за – 17, против – 0, недействительных бюллетеней – 0.

Председатель диссертационного совета

доктор химических наук, академик РАН

_____/Калмыков С.Н./

Ученый секретарь диссертационного совета

кандидат химических наук

_____/Северин А.В./

«15» ноября 2023 г.