

Заключение диссертационного совета МГУ.014.6
по диссертации на соискание ученой степени кандидата наук
Решение диссертационного совета от «15» ноября 2023 г. № 101

О присуждении Матазовой Екатерине Викторовне, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата химических наук.

Диссертация «Комплексы V_i^{3+} и As^{3+} с бензоазакраун-эфиром как компоненты терапевтических радиофармпрепаратов» по специальности 1.4.13 – «Радиохимия» (химические науки) принята к защите диссертационным советом «27» сентября 2023 года, протокол № 94.

Соискатель Матазова Екатерина Викторовна, 1994 года рождения, в 2018 году окончила специалитет химического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», в 2022 г. окончила очную аспирантуру Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «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 в лаборатории радиофармацевтической химии кафедры радиохимии химического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова» в должности младшего научного сотрудника с 2021 г.

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

Официальные оппоненты:

Деев Сергей Михайлович – доктор биологических наук, академик Российской академии наук, заведующий лабораторией молекулярной иммунологии Федерального

государственного бюджетного учреждения науки «Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова Российской академии наук»;

Успенская Ирина Александровна – доктор химических наук, доцент, профессор кафедры физической химии химического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»;

Лапшина Елена Владимировна – кандидат химических наук, старший научный сотрудник лаборатории радиоизотопного комплекса Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт ядерных исследований Российской академии наук» -

дали положительные отзывы на диссертацию.

Соискатель имеет 28 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации 10 работ, из них 4 статьи, опубликованных в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных для защиты в диссертационном совете МГУ по специальности 1.4.13 – «Радиохимия» (химические науки).

1. **E.V. Matazova**, B.V. Egorova, E.A. Konopkina, G.Y. Aleshin, A.D. Zubenko, A.A. Mitrofanov, K.V. Karpov, O.A. Fedorova, Y.V. Fedorov, S.N. Kalmykov. Benzoazacrown compound: a highly effective chelator for therapeutic bismuth radioisotopes // *Medicinal Chemistry Communications*. 2019. Vol. 10, № 9. P. 1641–1645. DOI: 10.1039/c9md00251k (Scopus, WoS, IF: 4,1; 1,4 п.л./60 %)

2. B.V. Egorova, **E.V. Matazova**, G.Y. Aleshin, A.D. Zubenko, A.V. Pashanova, E.A. Konopkina, A.A. Mitrofanov, A.A. Smirnova, A.L. Trigub, V.A. Karnoukhova, O.A. Fedorova, S.N. Kalmykov. Investigating the Bismuth Complexes with Benzoazacrown Tri- and Tetra-Acetates // *European Journal of Inorganic Chemistry*. 2021. Vol. 2021, № 33. P. 3344-3354. DOI: 10.1002/ejic.202100256 (Scopus, WoS, IF: 2,3; 3,5 п.л./50 %)

3. **E.V. Matazova**, B.V. Egorova, A.D. Zubenko, A.V. Pashanova, O.A. Fedorova, S.N. Kalmykov. Thermodynamic and kinetic features of Bi³⁺ complexes with aza-macrocycles H₄BATA and H₄DOTA // *ChemistrySelect*. 2022. Vol. 7, №44. P. e202203108. DOI: 10.1002/slct.202203108 (Scopus, WoS, IF: 2,1; 2,5 п.л./70 %)

4. **E.V. Matazova**, B.V. Egorova, A.D. Zubenko, A.V. Pashanova, A.A. Mitrofanov, O.A. Fedorova, S.V. Ermolaev, A.N. Vasiliev, S.N. Kalmykov. The insights into Actinium complexes with tetraacetates - AcBATA vs AcDOTA: thermodynamic, structural and labeling properties // *Inorganic Chemistry*. 2023. Vol. 62, №31. P. 12223–12236. DOI: 10.1021/acs.inorgchem.3c00314 (Scopus, WoS, IF: 4,6; 4,3 п.л./50 %).

На автореферат поступило 6 дополнительных отзывов, все положительные.

Выбор официальных оппонентов обосновывался тем, что Деев Сергей Михайлович - специалист мирового уровня в области создания соединений для высокоточной диагностики и эффективной терапии онкологических заболеваний, Успенская Ирина Александровна - эксперт в области химической термодинамики, в том числе в сфере создания термодинамических моделей экстракционных водно-органических систем для выделения и разделения редкоземельных элементов, Лапшина Елена Владимировна – специалист в области радиохимии, в том числе в сфере получения ^{225}Ac и создания $^{225}\text{Ac}/^{213}\text{Bi}$ генератора. 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.** Комплекс $[\text{BiBATA}]^-$ не уступает, а $[\text{AcBATA}]^-$ превосходит соответствующие комплексы с H_4DOTA по термодинамическим параметрам, поскольку размер макроцикла 18-краун-6 более предпочтителен для таких крупных катионов как Bi^{3+} и Ac^{3+} для образования устойчивого внутрисферного комплекса; **2.** Показано, что комплексы Bi^{3+} и Ac^{3+} с H_4BATA образуются уже при комнатной температуре (25°C) с высокой скоростью (в течение 1-3 мин), что обусловлено подвижностью структуры макроцикла 18-краун-6; **3.** Установлено, что лиганд H_4BATA быстро связывает катион Bi^{3+} даже при низких значениях pH ($\text{pH} < 1$) уже при комнатной температуре аналогично H_5DTPA . В то же время, комплекс легко протонируется из-за высокого сродства протонов к лиганду H_4BATA по механизму, схожему с H_4DOTA и её аналогами; **4.** Высокая кинетическая стабильность комплекса Bi^{3+} с H_4BATA обусловлена высокой кинетической инертностью форм $[\text{BiBATA}]^-$ и $[\text{BiHBATA}]$, являющимися основными формами при $\text{pH} > 2$. **5.** Показано, что комплексы $[\text{BiBATA}]^-$ и $[\text{AcBATA}]^-$ характеризуются как высокой термодинамической устойчивостью, так и кинетической инертностью в организме, что отражается в быстром выведении и отсутствии накопления в органах.

Практическая значимость работы Матазовой Е.В. заключается в следующем: **1.** Показано, что структура макроцикла 18-краун-6 с ацетатными координирующими группами эффективно координирует крупные катионы Bi^{3+} и Ac^{3+} с образованием кинетически стабильных комплексов, что может быть использовано для разработки новых лигандов для связывания других крупных катионов металлов 6, 7 периодов. **2.** Установлена высокая скорость образования инертных комплексов с бензоазатетраацетатом H_4BATA с катионами Bi^{3+} и Ac^{3+} . Лиганд H_4BATA может быть

использован для создания РФП на основе биомолекул, специфичных к рецепторам на поверхности раковых клеток.

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.** Лиганд H_4BATA со структурой макроцикла 18-краун-6 и четырьмя боковыми ацетатными группами эффективно координирует катионы Bi^{3+} и Ac^{3+} даже при низких значениях pH при комнатной температуре, обеспечивая высокую кинетическую инертность образуемых комплексов в среде конкурентных катионов и в сыворотке крови, и низкое накопление в здоровых тканях организма мышей. **2.** Константы устойчивости комплекса H_4BATA с Bi^{3+} не уступают, а с Ac^{3+} превосходят соответствующие константы устойчивости комплексов этих катионов с H_4DOTA , в результате чего радиоактивное мечение происходит при меньшей концентрации лиганда. **3.** Высокая кинетическая стабильность комплекса Bi^{3+} с H_4BATA *in vitro* и низкое накопление *in vivo* обусловлены высокой инертностью форм $[BiBATA]^-$ и $[BiHBATA]$.

Личный вклад автора состоит в критическом обзоре литературных данных; планировании и осуществлении всего комплекса экспериментальных исследований и моделирования; обобщении и систематизации результатов; подготовке основных публикаций по выполненной работе.

На заседании «15» ноября 2023 г. диссертационный совет принял решение присудить Матазовой Екатерине Викторовне 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 МГУ.014.6

Д.х.н., академик РАН

/ Калмыков С.Н./

Ученый секретарь диссертационного совета

канд. хим. наук

/ Северин А.В./

«15» ноября 2023 г