

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Федотовой Анжелики Олеговны
«Комплексы Sc^{3+} , Y^{3+} , Tb^{3+} (Eu^{3+}) и Bi^{3+} с конъюгатами коротких аналогов соматостатина для
диагностики и терапии онкологических заболеваний», представленной на соискание ученой
степени кандидата химических наук по специальности 1.4.13 – радиохимия

В работе Федотовой Анжелики Олеговны рассмотрена тема о комплексообразовании редкоземельных элементов ультракороткими аналогами соматостатина. Центральный вопрос касается определения условий получения и перспективности применения комплексов конъюгатов коротких пептидов с радионуклидами ^{44}Sc , ^{90}Y , ^{161}Tb (^{152}Eu), ^{207}Bi в качестве компонентов радиофармпрепаратов. Задачи диссертации заключаются в определении оптимальных условий синтеза комплексов пептидных конъюгатов DOTA-P и L-P1: температуры, концентрации лиганда, pH, продолжительности синтеза; проверке устойчивости меченых комплексов в сыворотке, изотоническом растворе, а также в присутствии биологически значимых катионов; теоретическом и экспериментальном определении сродства исследуемых конъюгатов к целевым рецепторам; анализе вторичной структуры пептидных конъюгатов и их комплексов с металлами; а также в исследовании поведения меченых конъюгатов *in vivo*. Рассмотренная тематика представляет интерес для специалистов в области радиохимии. В работе четко выделен предмет и объект.

В ходе работы определены оптимальные условия образования меченых комплексов на основе пяти различных конъюгатов с четырьмя радионуклидами, имеющими потенциал в ядерной медицине. Показано, как влияет доступность хелатирующего агента для катиона, а также определено влияние структуры пептидных конъюгатов на появление стерических препятствий для процесса хелатирования. Несмотря на многочисленные эксперименты по определению подходящих условий комплексообразования, наименьшее соотношение металл : лиганд составило 1 : 500, в то время как в медицинской практике золотой стандарт соотношения 1 : 10. В результате чего возникает вопрос: можно ли добиться такого соотношения в данных системах?

Исследована стабильность всех комплексов M-DOTA-P с радиохимической чистотой выше 95 % в условиях *in vitro* и *in vivo*. Определена стабильность комплексов в сыворотке и устойчивость в физиологическом растворе и в присутствии биогенных катионов. В итоге сделан вывод о том, что устойчивость комплексов типа M-DOTA-P остается высокой и достаточной для применения рассматриваемых соединений в составе РФЛП. В результате исследования стабильности комплексов *in vitro* часть комплекса в первый час перехелатируется и связывается с сывороткой. Сделано предположение о том, что часть комплекса, например, Bi-DOTA-P3, связывается не с хелатором, а с концевым from-фрагментом. Тем не менее при определении радиохимической чистоты методами ТСХ и ВЭЖХ не было замечено различий в комплексообразовании. Можно ли хроматографическими методами определять, какая часть комплекса образована путем связывания металла с хелатором, а какая – металла с пептидной частью конъюгата?

Рассчитаны константы диссоциации комплекса «рецептор-лиганд» для ^{152}Eu Eu-DOTA-P3 и ^{152}Eu Eu-DOTA-P4, связанными с SSTR2,5 на поверхности клеток IMR-32, при этом определено, что ^{152}Eu Eu-DOTA-P4 демонстрирует существенно меньшее неспецифичное связывание. Кроме того, показано, что биораспределение исследуемого комплекса ^{152}Eu Eu-DOTA-P4 по своим

численным значениям ближе к распределению $[^{152}\text{Eu}]\text{Eu-DOТАТATE}$, чем $[^{152}\text{Eu}]\text{EuCl}_3$; а его устойчивость в условиях *in vivo* на мышах с привитыми опухолями IMR-32 составляет не менее 6 ч. Наконец, проведено мечение DOТА-P4 катионами $^{161}\text{Tb}^{3+}$ для подтверждения пригодности систем, использовавшихся при анализе $[^{152}\text{Eu}]\text{Eu-DOТА-P4}$. Показано, что при мечении конъюгата DOТА-P4 катионами $^{161}\text{Tb}^{3+}$ комплекс образуется с высоким выходом уже через 5 минут после начала реакции и устойчив в сыворотке в течение 24 ч, что показывает правомочность использования катиона Eu^{3+} как химического аналога Tb^{3+} в исследованиях получения и стабильности меченых соединений.

Несмотря на указанные недостатки, автореферат диссертации хорошо оформлен, в работе хорошо прослеживается актуальность и доказательность, а по результатам видно, что Федотовой А.О. проведена объемная, сложная, многопрофильная работа, результаты которой обладают надежностью и необходимой степенью достоверности и будут использованы учеными в данной сфере. Выводы хорошо сформулированы и обоснованы.

Таким образом, диссертация Федотовой Анжелики Олеговны является законченным исследованием, отличается новизной и научной значимостью. Представленная работа соответствует требованиям пунктов 2.1-2.5 «Положения о присуждении ученых степеней в Московском государственном университете имени М.В.Ломоносова», предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Федотова Анжелика Олеговна заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.13 – радиохимия.

Кандидат химических наук,
 Постдокторант
 Центра радиофармацевтических наук
 Швейцарского федерального института
 технологического домена Швейцарской Конфедерации
 Институт Пола Шерпера (Paul Scherrer Institut)
 Адрес организации: 5232, Филлиген, Форшунгштрассе, 111, PSI, Швейцария
 Интернет сайт организации <https://www.psi.ch/en>
 e-mail anzhelika.moiseeva@psi.ch
 телефон +41 77 279 99 11

Моисеева Анжелика Николаевна



«13» НОЯБРЯ 2023 г.

PAUL SCHERRER INSTITUT

 M.H.
 5232 Villigen PSI, Schweiz


 (подпись)

Подпись ФИО автора отзыва заверяю

Nicholas P. van der Meulen