



ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ
ФЕДЕРАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
«КОЛЬСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК»
(ФИЦ КНЦ РАН)

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Тюпиной Маргариты Юрьевны «2+1» трикарбонильные комплексы технеция и рения с бидентантными гетероциклическими аминами и этилизоцианацетатом», представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.13 – Радиохимия (по химическим наукам)

Искусственный радиоактивный элемент технеций (Tc) отличается от других радионуклидов уникальными ядерными и химическими свойствами. Широко известны его возможное применение для производства противокоррозионных покрытий, в качестве катализаторов, в изучении сверхпроводимых материалов. Однако главным применением технеция в виде изомера Tc-99m является ядерная медицина для диагностических процедур. А также его аналоги - рений-186,188, применяются для разработки терапевтических препаратов.

Известно множество фармацевтических препаратов с Tc-99m для исследования разнообразных органов. Препараты подобраны так, чтобы их распространение по организму и включение в метаболизм человека позволяли сделать выводы о состоянии пациента. Как правило, в состав упомянутых радиофармпрепаратов технеций стабилизируют в высшей степени окисления Tc(VII). Однако для различных задач синтезируют радиофармпрепараты с Tc(I) в виде устойчивых карбонильных комплексов $[Tc(CO)_3(H_2O)_3]^+$. Нетрудно заметить, что для введения радиометки в биомолекулу в таком прекурсор

необходимо заменить три лабильных водных лиганда. Традиционно для этой цели используют тридентатные лиганды, однако модификация биомолекулы тридентатным хелатным узлом достаточно сложная и трудоёмкая процедура. Альтернативой является так называемый «2+1» подход, включающий введение в трикарбонильный фрагмент сначала бидентатного, а затем монодентатного лиганда. В этом случае процедура введения технециевой метки в биомолекулу характеризуется большей гибкостью, а модификация биомолекулы моно- или бидентатным координационным узлом является более простой.

В диссертационной работе Тюпиной М.Ю. предложена новый подход введения технеция(I) в органическую молекулу с вовлечением как монодентатного лиганда (этилизотиоцианата), так и бифункционального агента, пригодного для присоединения к различным биомолекулами через карбоксильную группу. В качестве бидентатных лигандов использовали нейтральные гетероциклические амины – 2,2-бипиридин и 1,10-фенантролин. Таким образом, в данной работе впервые исследовано комплексообразование трикарбонильных фрагментов технеция и рения с комбинацией гетероциклического амина и 2-этилизотиоцианоацетата.

В ходе исследований Тюпиной М.Ю. впервые было изучено комплексообразование трикарбонильного фрагмента $[M(CO)_3]^+$ ($M = Tc, Re$) с комбинацией бидентатного гетероциклического амина и 2-этилизотиоцианоацетата; установлены кинетические параметры реакции введения 2-этилизотиоцианоацетата в трикарбонильные комплексы технеция и рения с 1,10-фенантролином или 2,2'-бипиридином; установлено, что хлорид ионы, присутствующие в элюате технециевого генератора, не оказывают существенного влияния на возможность использования «2+1» комбинации этилизотиоцианоацетата с 1,10-фенантролином или 2,2'-бипиридином для введения технеция-99m в виде трикарбонильного фрагмента в биомолекулы, тогда как для рения необходимо удалять хлорид-ионы из реакционной системы.

Теоретическая и практическая значимость работы состоит в создании новой комбинации нейтральных бидентатных лигандов (гетероциклических

аминов) с изоцианидами для прочного связывания трикарбонильных комплексов одновалентных технеция и рения.

В результате автором данной диссертации синтезировано и выделено более 20 комплексных соединений (из них 13 получены впервые, для 8-и получены монокристаллы, пригодные для рентгеноструктурного анализа, для 5-и сняты ЯМР спектры). Также были определены и оптимизированы условия введения метки технеция-99m в виде трикарбонильного фрагмента в биомолекулы с использованием комбинации бидентатного гетероциклического амина с 2-этилизоцианоацетатом, моделирующим молекулу жирной кислоты. Разработанная процедура может быть использована для создания новых кардиотропных радиофармпрепаратов.

Основные результаты исследования диссертации были опубликованы в 13 статьях в том числе 12-ти статьях, опубликованных в международных рецензируемых научных изданиях, индексируемых международными базами данных (RSCI, Web of Science и Scopus). Также результаты отражены в 34 тезисах докладов на крупнейших международных и российских научных конференциях.

На основании изложенного можно заключить, что работа Тюпиной М.Ю. является законченным научно-теоретическим исследованием, основанном на большом экспериментальном материале. Соискатель систематически проанализировал научную литературу по теме диссертации, сделав по ней новые подходы к получению перспективных фармпрепаратов Tc-99m. В ходе исследований Тюпина М.Ю. самостоятельно освоила сложное научное оборудование, методы получения достоверных научных результатов. Сформулированные выводы согласуются с поставленными в работе задачами, являются достоверными и обоснованными ввиду неоднократного воспроизведения полученных результатов и привлечения литературных данных для объяснения наблюдаемых закономерностей. В качестве небольшого критического момента и с прицелом на дальнейшее продолжение начатого исследования было бы желательно, чтобы автор привел в своей работе данные

об устойчивости синтезированных ею «2+1» комплексов в биологической среде, например, в реакциях трансхелатирования с гистидином.

На основании изложенного можно сделать следующее заключение: диссертация Тюпиной М.Ю. соответствует требованиям пп. 2.1-2.5 «Положения о присуждении ученых степеней в Московском государственном университете имени М.В. Ломоносова», предъявляемым к кандидатским диссертациям. Соискатель Тюпина Маргарита Юрьевна, безусловно, заслуживает присуждения учёной степени кандидата химических наук по специальности 1.4.13 – Радиохимия (по химическим наукам).

Тананаев Иван Гундарович

Доктор химических наук

Член-корреспондент РАН

Заместитель генерального директора по научной работе Федерального исследовательского центра «Кольский научный центр Российской академии наук» – директор Института химии и технологии редких элементов и минерального сырья Кольского научного центра «Кольский научный центр Российской академии наук

184209, Мурманская область, город Апатиты, улица Ферсмана, дом 14

<http://ksc.ru>

geokhi@mail.ru

телефон автора отзыва +7 914 964 0116

«04» декабря 2023 года

И.Г. Тананаев

Подпись автора отзыва Тананаева И.Г. заверяю
Начальник общего отдела ФИЦ КНЦ РАН  Л.В. Коструб
04.12.2023

