

МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ

имени М.В. ЛОМОНОСОВА

*На правах рукописи*



**Замуруева Любовь Сергеевна**

**Комплексные соединения радионуклидов меди и свинца с  
азакраун эфирами**

1.4.13 Радиохимия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Москва – 2024

Диссертация выполнена в лаборатории радиофармацевтической химии кафедры радиохимии Химического факультета Московского государственного университета имени М.В.Ломоносова

- Научный руководитель** – **Егорова Байирта Владимировна**, кандидат химических наук
- Официальные оппоненты** – **Розенкранц Андрей Александрович**, доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник кафедры биофизики биологического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова, ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики внутриклеточного транспорта Института биологии гена РАН
- Белоглазкина Елена Кимовна**, доктор химических наук, доцент, профессор кафедры органической химии химического факультета Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова
- Казakov Андрей Геннадьевич**, кандидат химических наук, заместитель заведующего лаборатории Радиохимии ФГБУ Института геохимии и аналитической химии им. В.И. Вернадского РАН (ГЕОХИ РАН)

Защита диссертации состоится «11» сентября 2024 г. в 14:00 на заседании диссертационного совета МГУ.000.0 Московского государственного университета имени М.В.Ломоносова по адресу: Москва, Ленинские горы, д.1, стр.10, ауд. 308.

Е-mail (диссертационного совета): severin@radio.chem.msu.ru (А.В. Северин, ученый секретарь диссертационного совета МГУ.014.6); lyubovzam@mail.ru (соискатель)

С диссертацией можно ознакомиться в отделе диссертаций научной библиотеки МГУ имени М.В. Ломоносова (Ломоносовский просп., д.27) и на портале: <https://dissovet.msu.ru/dissertation/3056/>

Автореферат разослан «\_\_» июля 2024 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета,  
кандидат химических наук

А.В. Северин



## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность исследования

Ядерная медицина связана с применением радиофармпрепаратов – препаратов, которые содержат один или несколько радиоактивных изотопов. Эти препараты могут быть использованы для диагностики и терапии заболеваний в зависимости от типа излучения: радиофармпрепараты диагностического назначения содержат  $\gamma$ - или  $\beta^+$ -эмиттеры, излучение которого проникает за пределы организма и регистрируется внешними детекторами. Радионуклиды, используемые в терапии, распадаются с испусканием  $\beta^-$ -,  $\alpha$ -частиц, Оже-электронов, а также электронов внутренней конверсии.

Среди изотопов меди в настоящее время наибольший интерес с точки зрения ядерной медицины представляют  $^{64}\text{Cu}$  и  $^{67}\text{Cu}$ , которые могут использоваться как тераностические, сочетающие возможности терапии и диагностики. При таком подходе можно использовать соединения одинакового состава с варьированием изотопов одного элемента, что не будет менять химических свойств вещества и позволит не только контролировать процесс лечения, но и предварительно оценивать возможность терапии, а также дозовую нагрузку.

В последние годы в области ядерной медицины растет интерес к альфа-излучающим радионуклидам. Было показано, что их воздействие на опухолевые ткани эффективнее за счет меньшего пробега в тканях и большей линейной передачи энергии  $\alpha$ -частиц, чем у  $\beta^-$ . Известно лишь небольшое количество изотопов с подходящими для медицинского применения характеристиками, среди них  $^{211}\text{At}$ ,  $^{212}\text{Pb}$ ,  $^{213}\text{Bi}$ ,  $^{223}\text{Ra}$ ,  $^{225}\text{Ac}$  и  $^{227}\text{Th}$ . При этом  $^{212}\text{Pb}$  не является альфа-излучателем, а распадается путем бета-излучения до  $^{212}\text{Bi}$ , который испускает альфа- и бета-частицы. Поэтому в данном случае изотоп свинца интересен как материнский радионуклид для изотопа висмута, который будет образовываться *in situ* при введении в организм, т.н. *in vivo* генератор  $^{212}\text{Pb}/^{212}\text{Bi}$ . Среди изотопов свинца есть диагностический изотоп –  $^{203}\text{Pb}$ , который распадается в результате электронного захвата, высвобождая фотон с энергией 279 кэВ, что делает возможным его использование в однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ). Сочетание двух изотопов свинца также может быть использовано в тераностике.

Большая часть перспективных и используемых РФП содержит радиоактивные изотопы металла. Такие препараты зачастую состоят из радионуклида и молекулы-носителя с высокой способностью специфического связывания с тканью или встраивания в метаболические процессы организма. Радионуклиды связаны с биологическими молекулами через комплекс с органическими лигандами – хелаторами. Хелаторы, используемые в ядерной медицине, можно разделить на 2 основных вида: циклические и

ациклические. Первые, как правило, образуют устойчивые комплексы с катионами, но для связывания с радионуклидом требуют нагревания или продолжительного времени. Ациклические же, наоборот, быстро связывают радионуклид, но зачастую образуемые комплексы уступают в устойчивости комплексам с циклическими хелаторами. Поиск хелаторов, эффективно и быстро связывающих катионы радионуклидов медицинского назначения, остается важной задачей исследований. Для связывания изотопов меди и свинца с биологическими молекулами в настоящее время используются макроциклические хелаторы, причем для свинца известен только один эффективный хелатор. Азакраун-эфиры образуют устойчивые комплексы со многими металлами за счет большого количества неподеленных электронных пар, ориентированных внутрь цикла, куда включаются катионы металлов. Азакраун-эфиры с большими размерами макроцикла (18-краун-6) в настоящее время интенсивно исследуются для катионов ряда лантаноидов, висмута, радия и актиния, при этом для меди и свинца исследованы только хелаторы с меньшим размером. В данной работе изучается ряд азакраун-эфиров с размером макроцикла 15(18)-краун-5(6) с различными донорными группами (рис. 1).

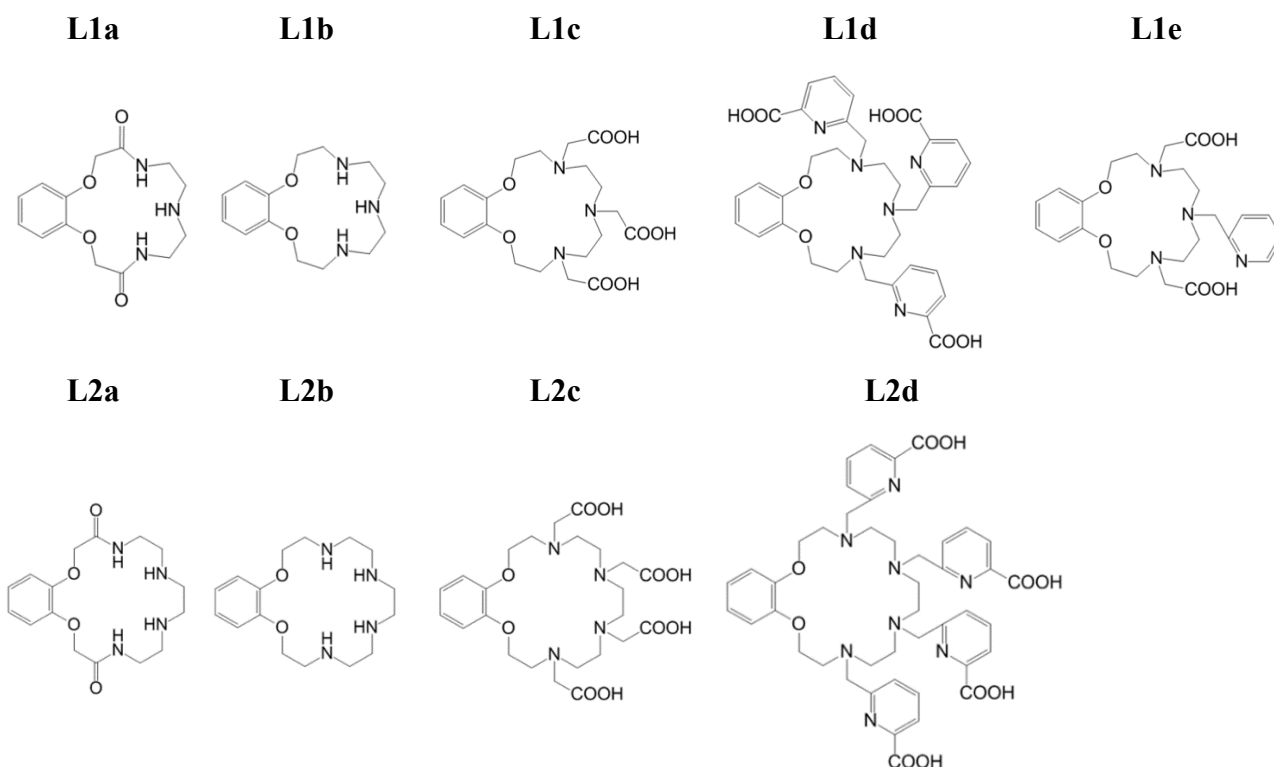


Рис. 1. Лиганды, исследуемые в данной работе.

**Целью** данной работы был поиск эффективных лигандов для радионуклидов медицинского назначения ( $^{64,67}\text{Cu}$ ,  $^{203,212}\text{Pb}$ ) на основе 15(18)-бензоазакраун-5(6)-эфиров и установление закономерностей образования соответствующих комплексов.

В рамках работы решались следующие задачи:

1. Определение констант протонирования лигандов;

2. Определение констант устойчивости комплексов  $\text{Cu}^{2+}$  и  $\text{Pb}^{2+}$  с лигандами методом потенциометрического титрования;

3. Получение и анализ радиохимической чистоты комплексов с радионуклидами  $\text{Cu}^{2+}$  и  $\text{Pb}^{2+}$ ;

4. Оценка стабильности комплексов *in vitro*: в среде конкурентных ионов (в т.ч. биологически значимых) и сыворотки крови;

Исследование биораспределения наиболее устойчивых *in vitro* комплексов  $\text{Cu}^{2+}$  и  $\text{Pb}^{2+}$  *in vivo*: в организме здоровых мышей.

#### **Научная новизна работы.**

1. Впервые показано, что 15(18)-краун-5(6) эфиры, комбинируя в себе свойства известных макроциклических и ациклических лигандов, могут эффективно связывать как крупные катионы  $\text{Pb}^{2+}$ , так и  $\text{Cu}^{2+}$ ;

2. Наиболее эффективное связывание катионов меди осуществляется лигандами, в которых дополнительные хелатирующие группы содержат пиколинатные и пиридиновые атомы азота. С тетрапиколинатным лигандом достигается наибольшая устойчивость, несмотря на отсутствие координации внутри макроцикла. Наиболее прочные комплексы с катионами свинца образуют тетраацетатный 18-краун-6- и трипиколинатный 15-краун-5-эфиры.

#### **Положения, выносимые на защиту.**

1. Наличие большой краун-эфирной полости в 15(18)-азакраун-5(6) делает возможным образование би- и моноядерных комплексов с небольшими катионами  $\text{Cu}^{2+}$  и более крупными –  $\text{Pb}^{2+}$ .

2. Комплексы тетрапиколинатного лиганда (L2d) с  $\text{Cu}^{2+}$ , трипиколинатного (L1d) и тетраацетатного (L2c) с  $\text{Pb}^{2+}$  сопоставимы с используемыми в радиофармпрепаратах по значениям констант комплексообразования, устойчивости *in vitro* и при этом существенно быстрее образуются при комнатной температуре за  $\leq 2$  минуты.

3. Комплексы тетраацетатного и трипиколинатного лигандов с  $\text{Pb}^{2+}$  характеризуются высокой инертностью в условиях *in vivo*, поскольку, в отличие от несвязанного катиона, не задерживаются в организме здоровых мышей.

#### **Теоретическая и практическая значимость работы.**

1. Показано, что на основе 18(15)-азакраун-6(5) макроцикла варьированием заместителей можно связывать катионы разного размера, при этом образование комплексов происходит без нагревания, а образуемые комплексы показывают стабильность, в т.ч. *in vivo*. Сочетание свойств ациклических и макроциклических лигандов делает возможным быстрое образование инертных комплексов, что достигается за счет большего размера

относительно предлагаемых в настоящее время хелаторов  $\text{Cu}^{2+}$  и  $\text{Pb}^{2+}$  для применения в РФП.

2. Комплексообразующие свойства тетраацетатного и трипиколинатного лигандов делают возможным их использование не только с  $^{203}\text{Pb}$ , но и с *in vivo* генератором  $^{212}\text{Pb}/^{212}\text{Bi}$  в составе диагностических и терапевтических РФП, соответственно.

#### **Методология и методы исследования.**

В работе использовались современные инструментальные методы анализа: потенциометрическое титрование, спектрофотометрия, гамма-спектрометрия, цифровая автордиография, тонкослойная хроматография. Часть исследования выполнялась с помощью теоретического (расчетного) метода функционала плотности.

#### **Соответствие паспорту научной специальности.**

Диссертационная работа соответствует паспорту специальности 1.4.13 – Радиохимия по области исследований: методы выделения, разделения и очистки радиоактивных элементов и изотопов; получение и идентификация меченных соединений; методы радиохимического анализа; автордиография; химические аспекты использования радионуклидов в биологии и медицине.

#### **Степень достоверности.**

Достоверность результатов определяется использованием современных инструментальных методов и подтверждается высокой сходимостью параллельных исследований и сравнением с холостым опытом.

**Личный вклад автора** состоит в критическом обзоре литературных данных; потенциометрическом титровании новых лигандов и их комплексов с катионами меди и свинца; определении констант устойчивости комплексов; подборе условий получения меченных комплексов и их анализа методом ТСХ; проведении экспериментов по оценке устойчивости в биологических средах, участии в квантово-химическом моделировании строения комплексов; и изучении биораспределения комплексов и свободных катионов в организме лабораторных мышей, обобщении и систематизации результатов; подготовке основных публикаций по выполненной работе.

**Апробация результатов.** Результаты работы были представлены в виде стендовых и устных докладов на следующих конференциях: XXI Зимняя молодежная школа по биофизике и молекулярной биологии 2020; IV Международная научно-практическая конференция «Актуальные проблемы разработки, производства и применения радиофармацевтических препаратов Радиофарма-2021»; 5-я Российская конференция МедХим-Россия 2021; X Российская конференция Радиохимия-2022; Ильинские чтения 2022; 20th European Symposium on Radiopharmacy and Radiopharmaceuticals, 2022.

**Публикации.** Основные результаты работы отражены в 11 печатных работах, из них 5 статей в рецензируемых научных изданиях, индексируемых международными базами данных (Web of Science, Scopus, RSCI), и 6 тезисов докладов на российских и международных научных конференциях.

#### **Структура и объём работы.**

Диссертационная работа изложена на 107 страницах печатного текста и состоит из введения, обзора литературы, экспериментальной части, обсуждения результатов, заключения, выводов и списка цитируемой литературы. Список цитируемой литературы содержит 127 наименований. Работа содержит 20 таблиц и 40 рисунков.

### **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

Во введении кратко обоснована актуальность выбранной темы, сформулированы цель и задачи исследования, а также научная новизна и практическая значимость работы, приведены основные положения, выносимые на защиту. В обзоре литературы (глава 1) в двух частях рассмотрены изотопы меди и свинца медицинского назначения, приведены актуальные клинические исследования радиофармпрепаратов на их основе, особое внимание уделено хелаторам, входящим в их состав, а также другим потенциально применимым для этих целей. В отдельной части приведены 15(18)-краун-5(6)-эфиры, рассматриваемые для медицинских целей. В экспериментальной части (глава 2) описаны используемые материалы, в том числе лиганды, синтезированные в ИНЭОС РАН в лаборатории фотоактивных супрамолекулярных систем, методы определения констант протонирования лигандов и констант устойчивости комплексов, выделения радионуклидов, условия получения комплексов с ними и их анализа методом ТСХ, описаны методы определения структур комплексов, потенциала восстановления меди в составе комплекса, липофильности лигандов, а также условия проведения экспериментов *in vitro* и *in vivo*. Обсуждение результатов разделено на 6 глав, посвящённых определению констант протонирования лигандов и устойчивости комплексов меди и свинца (главы 1–3), определению условий образования комплексов с радионуклидами (глава 4), определению устойчивости комплексов *in vitro* (глава 5) и биораспределения *in vivo* (глава 6).

#### **Константы протонирования лигандов**

Для изучаемых лигандов методом потенциометрического титрования с последующей обработкой данных в программе Nupergquad были получены константы протонирования (таблицы 1–2), константы для лигандов L1b, L1c и L2c были определены в научной группе ранее [1,2] и представлены для сравнения, так как они впервые рассмотрены в качестве хелаторов для меди (L2c) и свинца (L1b, L1c, L2c), что описано в работе далее.

Таблица 1. Константы протонирования (общие (β)/ступенчатые (K))

## 15-бензоазакраун-5-эфиров

	L1a	L1b [1]	L1c [1]	L1d	L1e
lgβ(LH)	6,7 ± 0,2	9,4 ± 0,1	9,9 ± 0,1	8,5 ± 0,1	9,3 ± 0,1
lgβ(LH <sub>2</sub> )	–	17,5 ± 0,1/8,1	17,7 ± 0,1/7,8	14,7 ± 0,1/6,2	17 ± 0,1/7,7
lgβ(LH <sub>3</sub> )	–	–	21,2 ± 0,1/3,5	19,4 ± 0,1/4,7	20,8 ± 0,1/3,8
lgβ(LH <sub>4</sub> )	–	–	23,8 ± 0,2/2,6	23,4 ± 0,1/4	22,5 ± 0,1/1,7
lgβ(LH <sub>5</sub> )	–	–	–	26,7 ± 0,1/3,3	–
lgβ(LH <sub>6</sub> )	–	–	–	28,9 ± 0,1/2,2	–
lgβ(LH <sub>7</sub> )	–	–	–	31,3 ± 0,1/2,4	–

Таблица 2. Константы протонирования (общие (β)/ступенчатые (K))

## 18-бензоазакраун-6-эфиров

	L2a	L2b	L2c [2]	L2d
lgβ(LH)	8,9 ± 0,3	9,5 ± 0,1	11,9 ± 0,1	9,0 ± 0,1
lgβ(LH <sub>2</sub> )	14,5 ± 0,5/5,6	18,0 ± 0,2/8,5	21,9 ± 0,1/10	16,4 ± 0,1/7,4
lgβ(LH <sub>3</sub> )	–	23,0 ± 0,3/5	30,3 ± 0,1/8,4	21,4 ± 0,1/5
lgβ(LH <sub>4</sub> )	–	–	35,5 ± 0,1/5,2	25,2 ± 0,1/3,8
lgβ(LH <sub>5</sub> )	–	–	38,1 ± 0,1/2,6	28,5 ± 0,1/3,3
lgβ(LH <sub>6</sub> )	–	–	–	30,7 ± 0,2/2,2
lgβ(LH <sub>7</sub> )	–	–	–	33,0 ± 0,2/2,3

Для большинства лигандов первые константы протонирования схожи с константами протонирования аминогрупп у аминокислот, например, глицина lgK(LH)=9,59 [3] и относятся к протонированию атомов азота в макроцикле. Только для тетраацетатного лиганда L2c, по всей видимости, ввиду наличия 4 цвиттер-ионов в пределах одного макроцикла наблюдаются высокие значения константы протонирования по первой ступени. Наличие амидного фрагмента в лигандах L1a и L2a снижает общую основность, обеспечиваемую аминами, для них наблюдается протонирование только по 1 и 2 ступени, соответственно. Для лигандов L1a-b и L2a-b последующие константы протонирования



также относятся к атомам азота и снижены из-за электростатического отталкивания, возникающего между соседними протонированными аминогруппами.

Исследование протонирования лиганда L1c с тремя ацетатными заместителями показали, что первые две константы относятся к протонированию крайних атомов азота третичных аминов, а протонирование среднего амина в таких лигандах затруднено. Как и в случае с лигандами без ацетатных заместителей (L1b, L2b), константа среднего атома азота снижена по сравнению с первым. Третья и четвертая ступенчатые константы значительно ниже и связаны с протонированием карбоксильной группы [1]. Для лиганда L2c так же ранее описано протонирование: первые 4 константы относятся к атомам азота, а последняя –  $\lg K(LH_5)=2,6$  к карбоксильной группе [2]. Схема протонирования этих ацетатных лигандов аналогична некоторым известным ациклическим хелаторам, например, ДТРА. При замене средней ацетатной группы лиганда L1c на пиридин в лиганде L1e наблюдается небольшое понижение основности лиганда и, как следствие, уменьшение констант: первыми двумя протонируются симметрично расположенные амины макроцикла, затем аналогично ацетатному лиганду протонируется центральный заместитель, однако в этом случае образуется положительный заряд на пиридине, за счет этого понижаются остальные константы протонирования. Снижение констант протонирования при замене ацетатной группы на пиридиновую характерно и для других краун-эфиров с разным размером макроциклов, описанных в литературе. По сравнению с лигандами с ацетатными заместителями, L1d и L2d с пиколиновыми заместителями обладают большим количеством донорных атомов, однако из-за присутствия в структуре более мягких согласно теории ЖМКО (жесткие и мягкие кислоты и основания) пиридиновых атомов азота, основность снижается и наблюдается более плавное протонирование. Для этих двух лигандов в исследуемом диапазоне pH 2–11 удалось обнаружить только 7 констант протонирования, они схожи для обоих лигандов, однако в случае 18-краун-6-эфира они незначительно больше. Для лиганда масгора, содержащего 2 пиколиноватные группы, первые две константы  $\lg K(LH)=7,41$  и  $\lg K(LH_2)=6,65$  относят к протонированию аминов макроцикла, последующие  $\lg K(LH_3)=3,32$  и  $\lg K(LH_4)=2,36$  – к протонированию карбоксильных фрагментов в пиколинатах, а последнюю  $\lg K(LH_5)=1,69$  – к пиридиновому фрагменту пиколиноватной группы [4]. Для других пиколиноватных лигандов, исследуемых в литературе, так же протонируется сначала атомы макроцикла, а затем ацетатные и пиридиновые фрагменты заместителей. В лигандах L1d и L2d первые 3 константы схожи с константами протонирования аминов, остальные относятся к протонированию пиколиноватных фрагментов.

### Константы устойчивости комплексов меди

Константы устойчивости комплексов были рассчитаны из данных потенциометрических титрований с использованием ранее полученных констант протонирования лигандов. Константы представлены в таблицах 3–4.

Для 15-бензоазакраун-5-эфиров добавление в структуру ацетатных заместителей при переходе от лиганда L1b к L1c приводит к повышению константы всего на 1 порядок, а замена 1 ацетата на пиридин в лиганде L1 приводит к понижению на 0,5 порядка, что может быть связано с более низкой основностью лиганда. Наиболее высокая константа для этого ряда лигандов наблюдается для трипиколинатного лиганда L1d, обладающего наибольшим количеством донорных групп. Небольшое возрастание константы устойчивости при добавлении всего одной пиколинатной группы наблюдается и для циклена и его аналогов:  $\lg K(\text{Cu-cyclen})=23,4$ , а  $\lg K(\text{Cu-HL1})=24$ , при этом при добавлении вместо пиколинатной группы пиридиновой константа снижается  $\lg K(\text{Cu-L3})=21$  [5].

Таблица 3. Константы устойчивости комплексов меди с 15-бензоазакраун-5-эфирами

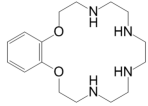
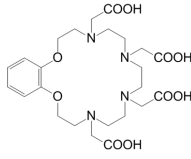
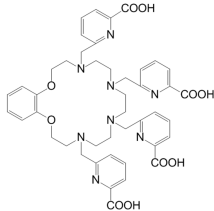
	L1b [1]	L1c [1]	L1d	L1e
$\lg\beta(\text{CuLH})$	–	$20,4 \pm 0,1$	$24,2 \pm 0,3$	$20 \pm 0,1$
<b><math>\lg\beta(\text{CuL})</math></b>	<b><math>15,6 \pm 0,1</math></b>	<b><math>16,8 \pm 0,1</math></b>	<b><math>19,3 \pm 0,3</math></b>	<b><math>16,3 \pm 0,1</math></b>
$\lg\beta(\text{CuLOH})$	$23 \pm 0,1$	–	$21,7 \pm 0,3$	$18,6 \pm 0,1$
$\lg\beta(\text{CuL}(\text{OH})_2)$	$26,8 \pm 0,1$	–	–	–
$\lg\beta(\text{Cu}_2\text{L})$	–	–	$32,7 \pm 0,4$	–

Увеличение макроцикла и числа донорных групп при переходе к 18-бензоазакраун-6-эфирам для лигандов L2b и L2d приводит к незначительному увеличению констант формы  $\text{CuL}$ , в то время как для L2c константа повышается на 8 порядков. К тому же, как и для пиколинатных лигандов L1d и L2d, у L2c наблюдается образование биядерного комплекса, которого не было в случае триацетатного L1c. Это может быть связано с увеличением донорных атомов с 6 до 8, что позволяет создавать необходимое координационное окружение уже для двух катионов меди, для которых характерны КЧ от 4 до 6.

Наличие биядерных комплексов подтверждалось спектрофотометрическим титрованием в видимой области: при постепенном добавлении к раствору меди раствора лиганда наблюдалось неравномерное увеличение оптической плотности, перегибы наблюдались, когда достигалось соотношение форм  $\text{Cu}^{2+}:\text{L}$  1:1 и 2:1. Дополнительно проводились потенциометрические титрования в двукратном избытке катиона. Данные

титрования позволили уточнить значения констант форм 2:1, так как в данном соотношении данные формы присутствовали в большом количестве, в отличие от титрований в эквивалентных соотношениях. Также при таких титрованиях не наблюдали образования нерастворимых форм гидроксидов металлов при повышении pH выше 5-6, что говорит о том, что весь катион, в т.ч. избыток свыше эквимольного лиганду количества был связан в комплекс.

Таблица 4. Константы устойчивости комплексов меди с 18-бензоазакраун-6-эфирами

	L2b 	L2c 	L2d 
$\lg\beta(\text{CuLH}_2)$	–	–	$30,0 \pm 0,1$
$\lg\beta(\text{CuLH})$	$22,16 \pm 0,06$	$31,8 \pm 0,2$	$26,2 \pm 0,1$
<b><math>\lg\beta(\text{CuL})</math></b>	<b><math>16,4 \pm 0,3</math></b>	<b><math>24,8 \pm 0,3</math></b>	<b><math>20,4 \pm 0,1</math></b>
$\lg\beta(\text{CuLOH})$	$23,3 \pm 0,3$	$27,8 \pm 0,3$	$22,9 \pm 0,2$
$\lg\beta(\text{CuL}(\text{OH})_2)$	$27,1 \pm 0,4$	–	–
$\lg\beta(\text{CuL}(\text{OH})_3)$	$29,8 \pm 0,3$	–	–
$\lg\beta(\text{Cu}_2\text{LH})$	–	$35,6 \pm 0,3$	–
$\lg\beta(\text{Cu}_2\text{L})$	–	$33,2 \pm 0,2$	$33,5 \pm 0,2$

#### Константы устойчивости комплексов свинца

Константы комплексообразования с катионами свинца также определялись методом потенциометрического титрования, полученные результаты представлены в таблицах 5–6. В отличие от катионов меди только для одного лиганда наблюдалось образование биядерного комплекса с  $\text{Pb}^{2+}$  ввиду большего размера катиона. При титровании бисамидных лигандов L1a и L2a с катионами свинца при небольшом повышении pH образовывался нерастворимый гидроксид свинца, что позволяет предположить низкие значения  $\lg\beta(\text{PbL})$ , которые достоверно определить в данных условиях не представляется возможным. Для L1b и L2b также наблюдалось выпадение осадка при повышении pH, однако при низких значениях pH эти лиганды способны связывать  $\text{Pb}^{2+}$  с небольшой разницей в значениях констант устойчивости, что соответствует их близкой основности. Такое различие в способности к комплексообразования можно объяснить меньшей основностью лигандов L1-2a (таблица 1) по сравнению с L1-2b (таблица 2), меньшим количеством донорных аминогрупп и большей жесткостью структуры макроцикла, которую трудно подстроить и обеспечить необходимую координационную сферу для

катионов свинца. При этом полученные константы для L1-2b невысоки, данные лиганды также в полной мере не способны создать эффективную координацию катионов свинца (КЧ 6–12).

Таблица 5. Константы устойчивости комплексов свинца с 15-бензоазакраун-5-эфирами

	L1a	L1b	L1c	L1d	L1e
$\lg\beta(\text{PbLH}_3)$	–	–	–	$27,08 \pm 0,02$	–
$\lg\beta(\text{PbLH}_2)$	–	–	–	$24,44 \pm 0,02$	–
$\lg\beta(\text{PbLH})$	–	–	$20,1 \pm 0,1$	$20,91 \pm 0,04$	$18,6 \pm 0,1$
<b><math>\lg\beta(\text{PbL})</math></b>	–	<b><math>9,4 \pm 0,1</math></b>	<b><math>17,2 \pm 0,1</math></b>	<b><math>16,11 \pm 0,06</math></b>	<b><math>16,6 \pm 0,1</math></b>
$\lg\beta(\text{PbLOH})$	–	–	$23,1 \pm 0,1$	$18,57 \pm 0,06$	$20,2 \pm 0,2$
$\lg\beta(\text{PbL}(\text{OH})_2)$	–	–	$26,3 \pm 0,1$	–	$22,4 \pm 0,2$

Таблица 6. Константы устойчивости комплексов свинца с 18-бензоазакраун-6-эфирами

	L2a	L2b	L2c	L2d
$\lg\beta(\text{Pb}_2\text{L})$	–	–	–	$33,3 \pm 0,5$
$\lg\beta(\text{PbLH}_2)$	–	–	$34,0 \pm 0,1$	$31,8 \pm 0,3$
$\lg\beta(\text{PbLH})$	–	–	$29,7 \pm 0,1$	$28,1 \pm 0,3$
<b><math>\lg\beta(\text{PbL})</math></b>	–	<b><math>10,8 \pm 0,2</math></b>	<b><math>21,6 \pm 0,1</math></b>	<b><math>21,3 \pm 0,3</math></b>
$\lg\beta(\text{PbLOH})$	–	–	$24,7 \pm 0,1$	$24,4 \pm 0,3$
$\lg\beta(\text{PbL}(\text{OH})_2)$	–	–	–	–

Наибольшими константами обладают комплексы с бензоазакраун-эфирами, содержащими только ацетатные заместители – L1c и L2c, а также с лигандом с наибольшим количеством донорных атомов – L2d. Замена одной ацетатной группы на пиридиновую в лиганде L1e, как и в случае меди, приводит к небольшому понижению константы, что связано с более низкими константами протонирования лиганда. Снижение на один порядок по сравнению с триацетатным L1c наблюдается и для пиколинатного лиганда L1d, что аналогично можно связать с меньшей основностью лиганда, а также с отдалением карбоксильных групп за счет пиридиновых фрагментов, что может вызывать стерические затруднения при координации катионов свинца.

Наличие четвертой ацетатной группы в лиганде L2c позволяет создать наиболее полное координационное окружение для катионов свинца и получить комплекс с наибольшей константой устойчивости. В случае тетрапиколинатного лиганда L2d по сравнению с L1d увеличение макроцикла и дополнительный заместитель создают достаточное количество донорных центров для двух катионов свинца. Дополнительно проводилось титрование лиганда L2d в присутствии двукратного избытка катионов свинца, константа биядерного комплекса была уточнена.

### **Определение условий образования меченных комплексов**

Для дальнейших экспериментов не рассматривали комплексы меди с лигандами L1b и L1c, которые были изучены в научной группе ранее и не демонстрировали прочного связывания, а также комплексы с лигандами, которые не образовывали комплекс и для которых наблюдалось образование осадка при повышении pH. Комплекс меди с лигандом L2b без заместителей, несмотря на относительно высокую константу устойчивости, также не рассматривался, так как ранее аналогичный комплекс CuL1b показал низкую стабильность с изотопами меди [1]. Вероятно, данный тип лигандов без дополнительных подвесных групп (L1b, L2b) не способен образовывать стабильные комплексы с медью.

Для получения комплексов использовали изотопы  $^{64}\text{Cu}$  и  $^{210}\text{Pb}$ . Для анализа выхода реакции комплексообразования использовали метод ТСХ. Важно отметить, что анализ проводился сразу после смешивания компонентов – образование комплексов происходило быстро при комнатной температуре. Это является значительным преимуществом перед известными хелаторами, описанными в литературе. Применение исследуемых лигандов может существенно упростить методику получения радиофармпрепаратов: синтез меченных соединений в течение нескольких минут без необходимости дополнительной техники для нагрева, который к тому же может влиять на биологические молекулы, используемые в диагностике и терапии. Растворы готовили в 0,15 М AcONa при pH 6,5. Ацетат широко используется в клинической практике, выбранная концентрация и значение pH применяются в исследованиях хелаторов для потенциального применения в области ядерной медицины.

В радиофармпрепаратах используются ультраразбавленные растворы радионуклида, поэтому получение меченного соединения проводят в мольном недостатке катиона радионуклида, кроме того, раствор содержит добавочные компоненты. В связи с чем была исследована зависимость выхода реакции комплексообразования от концентрации лиганда. Меченные комплексы меди со всеми лигандами образуются с высоким выходом (>90%) при концентрации от 0,1 мМ. Наименьшая концентрация 0,01 мМ требуется для получения комплекса с для тетрапиколинатным лигандом L2d. Данные результаты могут быть

улучшены при более тщательной очистке используемых растворов, так как примеси различных катионов могут мешать связыванию радионуклидов. В таком случае высокая селективность к катионам меди лиганда L2d может объясняться высоким значением величины  $pCu$  ( $-\lg[Cu]_{free}$ ), которое служит для сравнения сродства лигандов к катиону, несмотря на различную основность и водорастворимость. Эта величина определяет термодинамически возможное количество свободного катиона, находящегося в равновесии с лигандом при определенных условиях. Для выполнения этого расчета обычно используется избыток лиганда. Это состояние соответствует избытку лиганда при синтезе и применении радиофармпрепарата. Самая высокая константа устойчивости наблюдалась для CuL2c, однако значение  $pCu$  для него оказалось почти на два порядка ниже, чем для CuL2d – 17,7 и 19,3 соответственно. Примечательно, что для известных комплексов меди для CuDOTA ( $\lg\beta=22,2$ ), и для CuTETA ( $\lg\beta=21,9$ ) [6]  $pCu$  составляет 16,8, тогда как для комплексов с монопиколинатными лигандами CuDO1PA ( $\lg\beta=24,0$ ) и CuTE1PA ( $\lg\beta=25,5$ ) [5]  $pCu$  составляет 20,0 и 19,5. соответственно. В совокупности литературные и новые данные подтверждают предпочтение  $Cu^{2+}$  по отношению к пиколинатсодержащим лигандам.

Из комплексов свинца наименьшая концентрация (0,02 мМ) необходима для получения комплексов с трипиколинатным и тетраацетатным бензоазакраун-эфирами L1d и L2c с выходом >90%, что обуславливает их высокую селективность к катионам свинца.

### **Оценка стабильности комплексов *in vitro***

Исследование стабильности комплексов меди

Для оценки устойчивости комплексов *in vitro* моделируются условия, которые могут привести к диссоциации комплексов в условиях живого организма. Большое по сравнению с количеством радионуклида содержание различных катионов микроэлементов ( $Ca^{2+}$ ,  $Mg^{2+}$ ,  $Fe^{3+}$ ,  $Zn^{2+}$ ,  $Cu^{2+}$ ) может привести к пересвязыванию их лигандом и высвобождению радионуклида из комплекса. Другим путем разрушения целостности комплекса может быть перехелатирование радионуклида белками, содержащимися в крови. Поэтому на следующем этапе проводились эксперименты по изучению стабильности меченных соединений в различных модельных средах биологического значения.

Катионы меди в организме могут также связываться супероксиддисмутазой (СОД) – одним из основных белков в организме, который связывает и восстанавливает катионы меди. Этот фермент наблюдается главным образом в печени, а также в почках и в эритроцитах. Один из потенциальных путей диссоциации медных комплексов *in vivo* – трансхелатирование молекулой СОД. В тысячекратном избытке СОД в течение часа все

исследуемые комплексы устойчивы, однако через сутки – только с пиколинатными лигандами L1d и L2d, комплексы с L1e, L2c диссоциируют на 20-40%.

Устойчивость комплексов изучалась в избытке сывороточных белков при инкубировании при 37°C в течение суток. Для сравнения проводился blank-эксперимент в тех же условиях без добавления лигандов – более 90% изотопов оставались связанными с сывороточными белками в течение всего эксперимента. Комплексы меди (рис. 2) с трипиколинатным лигандом L1d и тетраацетатным L2c диссоциируют с первых минут эксперимента, а через 4 часа инкубирования в сыворотке около 80% меди оказываются связанными с сывороточными белками. Лиганд с 2 ацетатными и 1 пиридиновой группами L1e устойчив в течение 4 часов, однако через сутки треть радионуклида связывается с белками. Комплекс с тетрапиколинатным лигандом L2d не диссоциирует в течение наблюдаемого времени.

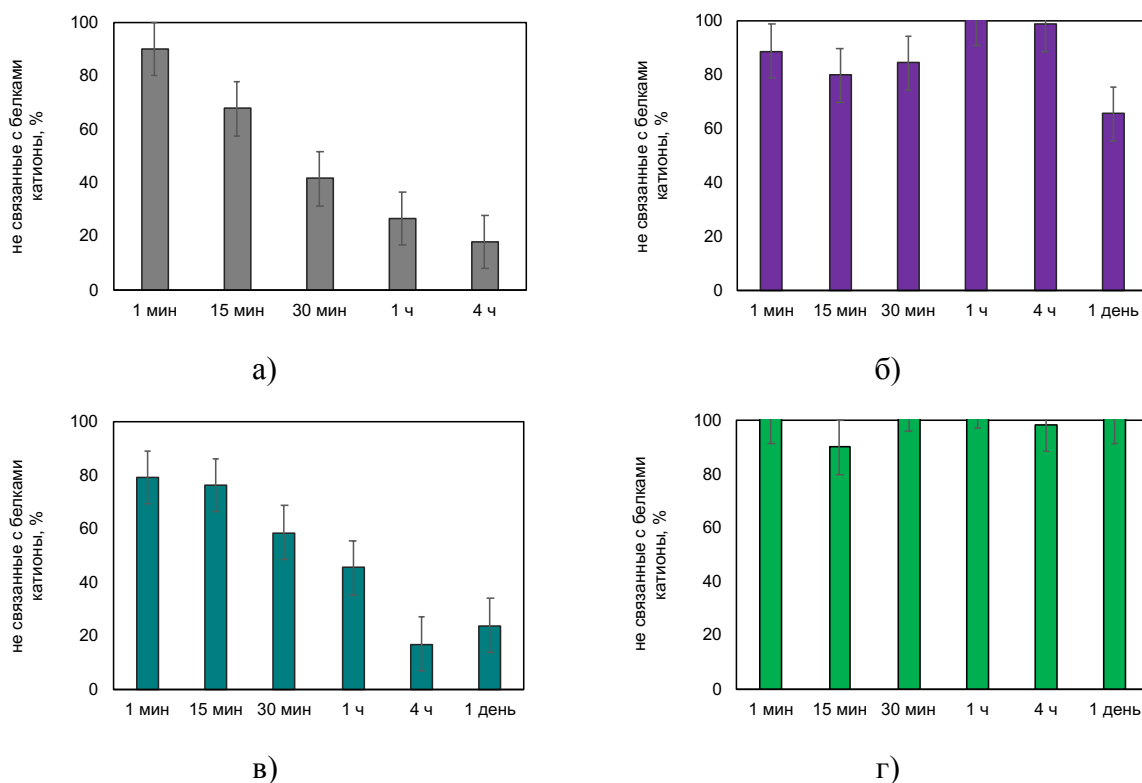


Рис. 2. Устойчивость комплексов меди с лигандами L1d(а), L1e(б), L2c(в) и L2d(г) в среде сывороточных белков.

Таким образом, при замене ацетатных групп на пиколинатные при переходе от L2c к L2d наличие дополнительных пиридиновых фрагментов в координационном окружении катиона меди вносит положительный вклад в прочность образуемых комплексов и, соответственно, приводит к повышению устойчивости в среде конкурирующих хелатирующих агентов. Замедленное высвобождение радионуклида из комплекса наблюдается для комплекса с лигандом L1e, содержащим пиридин. Однако, несмотря на наличие трех пиколинатных групп в лиганде L1d, радионуклид меди так же быстро

перехелатируется из комплекса сывороточными белками, как и из комплекса с тетраацетатным L2c. Возможным объяснением этого может быть различие в геометрии и координационном окружении комплексов.

Для комплексов меди с лигандами L1d, L1e, L2c и L2d были смоделированы структуры с использованием теории функционала плотности (рис. 3). Донорные атомы в лиганде L1d в большей степени удалены от атома меди по сравнению с другими комплексами, что может обуславливать большую доступность катиона к перехелатированию в присутствии избытка сывороточных белков. Координационные полиэдры в случае всех четырех комплексов – это искаженный октаэдр. Комплексы, в которых в координации меди участвует большее количество атомов азота, оказались устойчивее в сыворотке (CuL1e, CuL2d), что еще раз подтверждает, что добавление в структуру лигандов дополнительных пиридиновых и пиколинатных фрагментов повышает устойчивость получаемых комплексов. Стоит отметить, что в самом устойчивом комплексе с лигандом CuL2d атом меди координирован снаружи макроцикла, в то время как остальные лиганды координируют медь внутри. Подобная координация снаружи наблюдалась в ранее для комплекса с другим трипиколинатным 18-краун-6-эфиром, и по-видимому, обеспечивает более эффективное хелатирование меди.

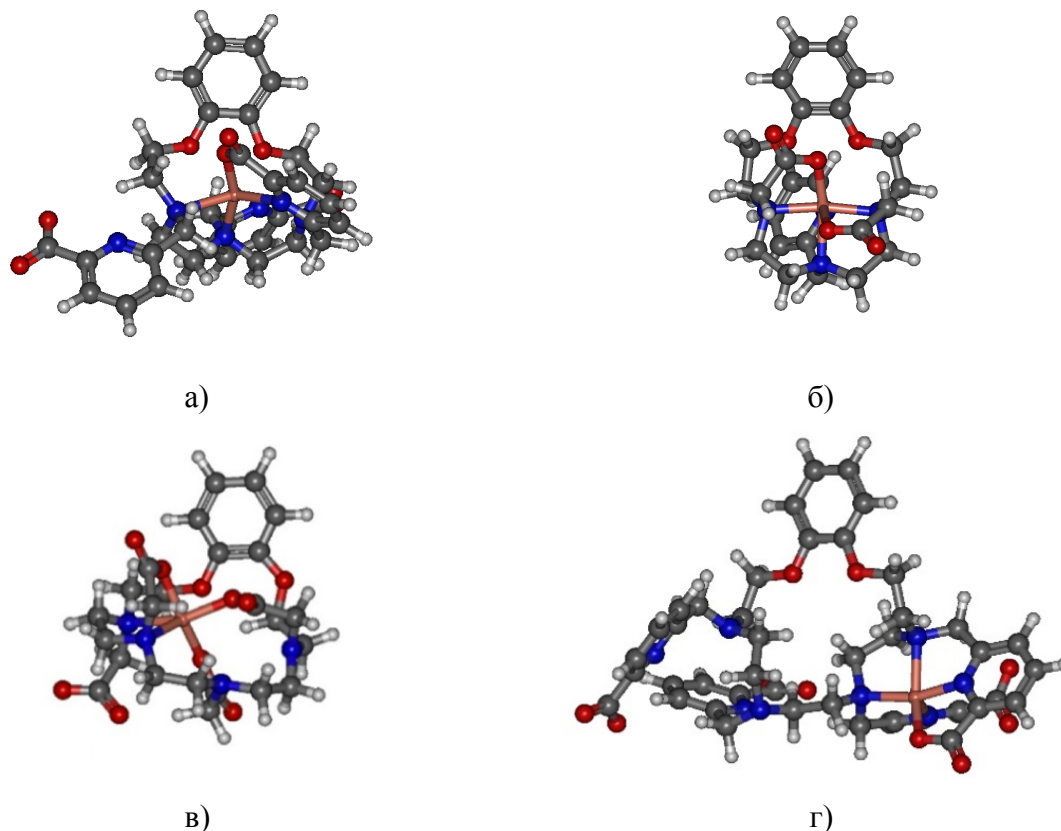


Рис. 3. Оптимизированные геометрии комплексов CuL1d(а), CuL1e(б), CuL2c(в) и CuL2d(г).



Еще одним вероятным путем деме­тал­ли­за­ции ком­п­лек­сов ме­ди в ор­га­низ­ме яв­ля­ет­ся вос­ста­нов­ле­ние до  $\text{Cu}^+$  с по­сле­ду­ю­щим вы­сво­бо­ж­де­ни­ем. Пред­по­ла­га­ет­ся, что для со­хра­не­ния це­лост­но­сти ком­п­лек­са по­тен­ци­ал вос­ста­нов­ле­ния  $\text{Cu}^{2+}$  в ком­п­лек­се дол­жен быть ни­же по­ро­га для био­вос­ста­нов­и­те­лей, ко­то­рый со­став­ля­ет  $-0,4$  В от­но­си­тель­но нор­маль­но­го во­до­род­но­го элек­т­ро­да ( $-0,59$  В от­но­си­тель­но  $\text{Ag}/\text{AgCl}/\text{KCl}$ (на­сы­щен.)). Так как толь­ко ком­п­лек­с  $[\text{}^{64}\text{Cu}]\text{CuL2d}$  ока­зал­ся ус­той­чи­вым в био­ло­гиче­ски зна­чи­мых сре­дах, было про­ве­де­но ис­сле­до­ва­ние дан­но­го ком­п­лек­са с по­мо­щью цик­ли­че­ской вольт­ам­пе­ро­мет­рии. Дан­ный ме­тод ос­но­ван на из­ме­ре­нии элек­три­че­ско­го то­ка в си­сте­ме при на­ло­же­нии из­ме­ня­ю­ще­го­ся во вре­ме­ни на­пря­же­ния. По­лу­чен­ное зна­че­ние вос­ста­нов­ле­ния  $\text{Cu}^{2+} \rightarrow \text{Cu}^+$  для ком­п­лек­са ( $-0.83$  В) ни­же, чем по­ро­г для вос­ста­нов­и­те­лей в ор­га­низ­ме, зна­чит, *in vivo*  $\text{CuL2d}$  дол­жен быть ус­той­чив к про­цес­сам вос­ста­нов­ле­ния ме­ди. Кро­ме то­го, при дос­ти­же­нии по­тен­ци­ала  $-1,0$  В при об­рат­ном скани­ро­ва­нии не на­блю­да­ет­ся пик десорб­ции, что мо­жет сви­де­тель­ство­вать об ус­той­чи­во­сти ком­п­лек­са, со­дер­жа­ще­го од­но­валент­ную ме­дь, а необ­рат­ность ка­тод­но­го пи­ка мо­жет сви­де­тель­ство­вать об из­ме­не­нии ко­ор­ди­на­ции вос­ста­нов­лен­ной ме­ди.

#### Ис­сле­до­ва­ние ста­биль­но­сти ком­п­лек­сов сви­нца

По­лу­чен­ные ре­зуль­та­ты зна­чи­тель­но от­ли­ча­ют­ся от опи­сан­ных ра­нее для ком­п­лек­сов ме­ди. Для двух­заряд­ных ка­ти­о­нов ме­ди и сви­нца раз­ни­ца ме­жду кон­стан­та­ми свя­зы­ва­ния с бы­чьим сы­во­рот­оч­ным аль­бу­ми­ном не­зна­чи­тель­на, что не дол­жно яв­лять­ся при­чи­ной та­кой раз­ни­цы в ста­биль­но­сти ком­п­лек­сов в сы­во­рот­ке. По-ви­ди­мо­му, боль­шой раз­мер ма­кро­ци­кла дей­стви­тель­но бо­лее пред­поч­ти­те­лен для об­ра­зо­ва­ния ста­биль­ных *in vitro* ком­п­лек­сов с бо­лее круп­ны­ми ка­ти­о­на­ми сви­нца, чем ме­ди. От­сут­ствие пе­ре­хелати­ро­ва­ния в сы­во­рот­ке го­во­рит о том, что все ис­сле­ду­е­мые ли­ган­ды мо­гут быть ис­сле­до­ва­ны в даль­ней­шем с точ­ки зре­ния воз­мож­но­сти при­ме­не­ния в диа­гно­сти­че­ских пре­па­ра­тах на ос­но­ве  $^{203}\text{Pb}$ .

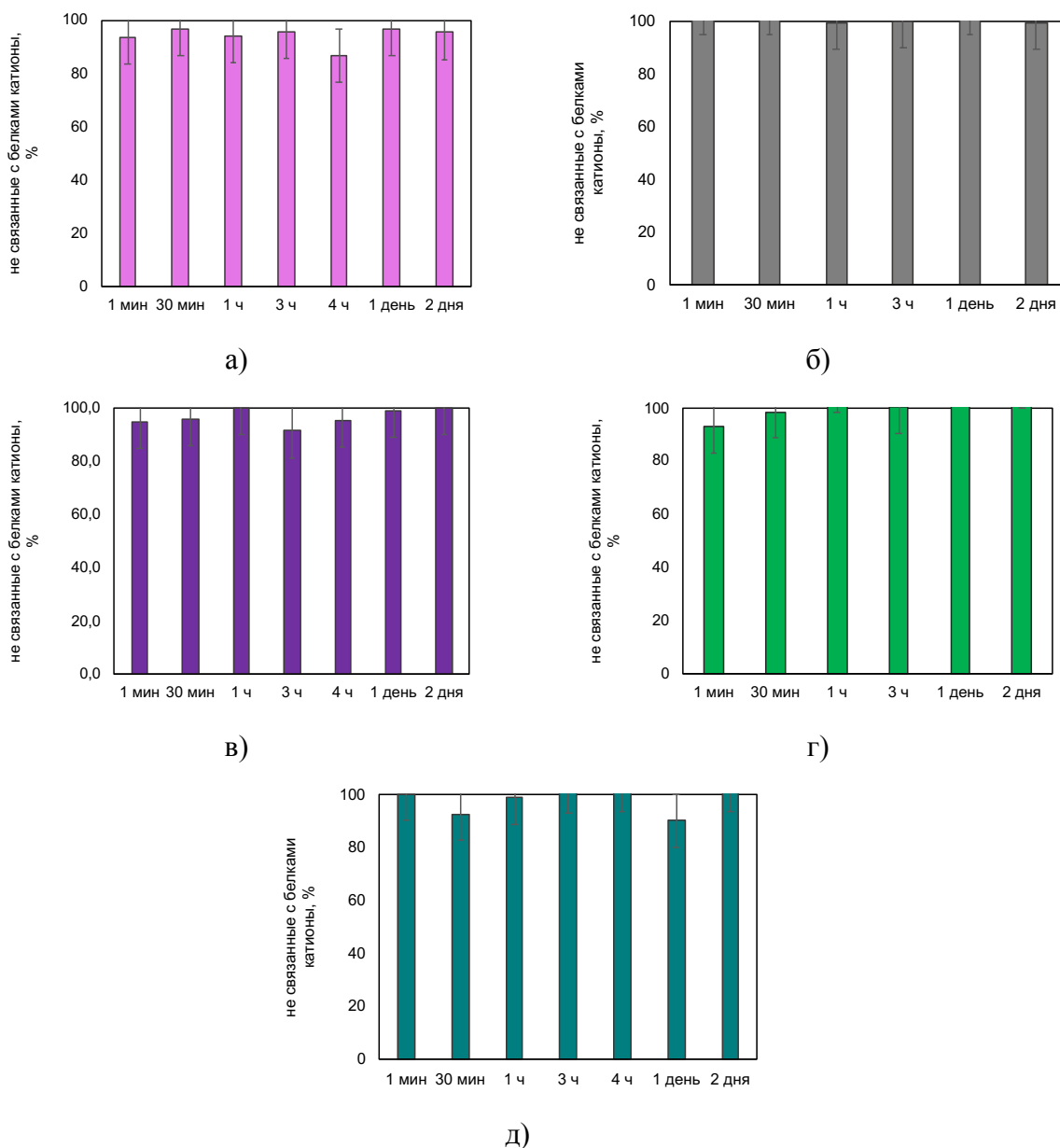


Рис. 4. Устойчивость комплексов свинца с лигандами L1c(а), L1d(б), L1e(в), L2c(г), L2d(д) в среде сывороточных белков.

Для терапевтических целей важно учитывать устойчивость не только с катионами свинца, но и висмута. Лиганд L2c был исследован ранее с изотопами висмута – комплекс BiL2c оказался устойчивым *in vitro*, а также инертным к перехелатированию в организме лабораторных мышей [2]. Именно для этого лиганда, а также для трипиколинатного L1d требовались наименьшие концентрации лигандов для получения меченных комплексов со свинцом. Эти лиганды представляют наибольший интерес для дальнейшего исследования, поэтому были получены их комплексы с радионуклидами  $^{212}\text{Pb}$ , находящимися в равновесии с  $^{212}\text{Bi}$ . Для сравнения был получен комплекс с известным хелатором DOTA, для этого его нагревали в течение 30 минут при  $90^\circ\text{C}$ , а PbL1d и PbL2c получены при комнатной температуре в течение 1-2 минут. Устойчивость комплексов DOTA, L2c и L1d

изучалась в избытке сывороточных белков при 37°C, оценивалось количество висмута, не диссоциировавшего из состава комплекса. Результаты представлены на рисунке 5.

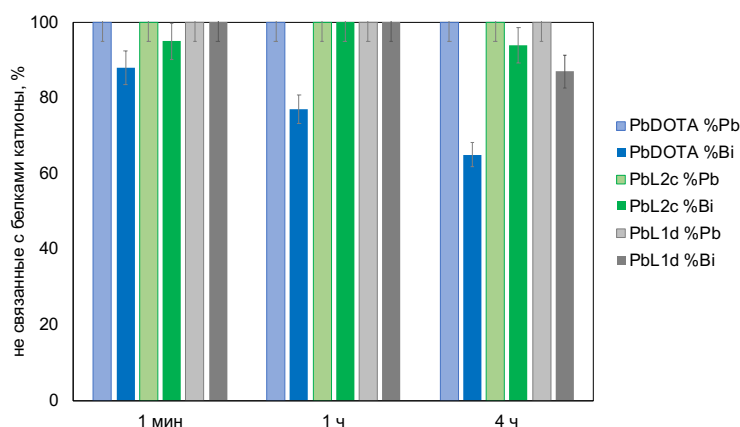


Рис. 5. Устойчивость комплексов  $^{212}\text{Pb}/^{212}\text{Bi}$  с лигандами DOTA, L2c и L1d в среде сывороточных белков.

Как и отмечено в литературе ранее [7], несмотря на устойчивость комплекса PbDOTA, около трети висмута (35%) высвобождается из комплекса, что наблюдалось в нашем эксперименте через 4 часа инкубирования в сыворотке крови (рис. 5). Для тетраацетатного лиганда L2c и трипиколинатного L1d это значение значительно меньше – 6 и 13% соответственно. В настоящее время в препаратах с  $^{212}\text{Pb}$  применяют лишь один хелатор – ТСМС (DOTAM), однако и для него наблюдается накопление дочернего висмута в нецелевых органах, что говорит о его частичном высвобождении из состава комплекса. Экспериментальных данных о количестве высвобожденного висмута в случае  $[^{212}\text{Pb}]\text{PbTCMC}$  в литературе нет, математическое моделирование показало, что при замене хелатора с DOTA на ТСМС высвобождение свинца снижается вдвое (с 36 до 16%) [8]. Предполагается, что это связано с более высокой скоростью образования комплекса с данным хелатором, и что лиганд пересвязывает высвобождающийся висмут, что можно предположить и в случае исследуемых комплексов. Снижение связывания висмута с сывороточными белками, а также высокая скорость получения комплексов при комнатной температуре являются преимуществами перед применяемыми в настоящее время в РФП хелаторами.

#### Оценка стабильности комплексов *in vivo*

Биораспределение комплексов  $[^{64}\text{Cu}]\text{CuL2d}$ ,  $[^{210}\text{Pb}]\text{Pb2c}$  и  $[^{210}\text{Pb}]\text{Pb1d}$  было изучено в организме здоровых мышей, а также сравнено с биораспределением свободных катионов (blank-эксперимент). Сравнивалось накопление и выведение радионуклидов из организма. Для оценки накопления были рассчитан процент от введенной дозы для ключевых органов и биологических жидкостей, деленных на массу (%вв.д./г). Полученные данные представлены на рисунках 5 и 6.

Через 6 часов после инъекции  $[^{64}\text{Cu}]\text{CuL2d}$  наблюдается его накопление в печени, однако процентное содержание примерно в 1,5 раза ниже, чем при введении свободных катионов. Высокая липофильность комплекса может быть причиной накопления в печени, для комплекса это значение было определено:  $\text{lgP} = -2,9$  (коэффициент распределения октанол/вода), такие значения считаются низкими и относят к гидрофильным молекулам. Восстановление меди в данном комплексе описано выше и не должно являться причиной аккумуляции в печени. Медленное выведение из организма может объясняться его высокой молекулярной массой. Частичная диссоциация комплекса также является причиной накопления радиоактивности в органах.

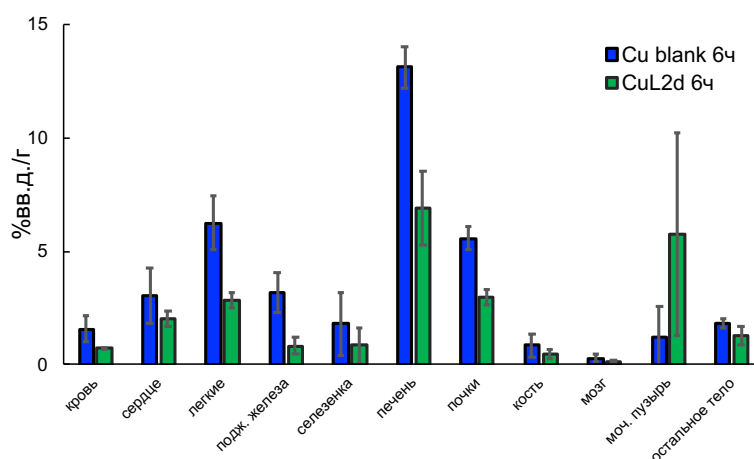


Рис. 6. Биораспределение свободного катиона и комплекса меди с лигандом L2d через 6 часов после инъекции.

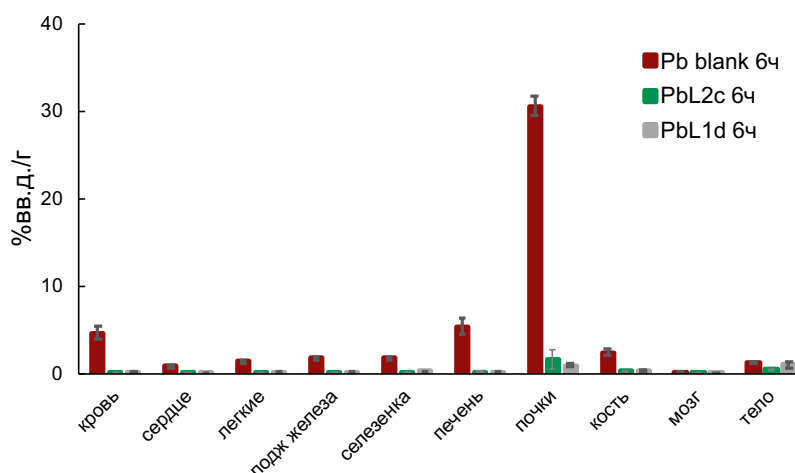


Рис. 7. Биораспределение свободного катиона и комплексов свинца с лигандами L2c и L1d через 6 часов после инъекции.

В случае комплексов свинца через 6 часов после инъекции в органах и тканях практически не остается радионуклида (не больше 1,5% вв.д./г) в случае, когда вводился комплекс, а то время как в blank-эксперименте даже через 6 часов накопление остается

значительно высоким. В связи с этим можно сделать вывод, что оба комплекса  $[^{210}\text{Pb}]\text{PbL2c}$   $[^{210}\text{Pb}]\text{PbL2c}$  и  $[^{210}\text{Pb}]\text{PbL1d}$  оказались устойчивыми в экспериментах *in vivo*. Лиганды L2c и L1d, учитывая их быстрое связывание с радионуклидами свинца, устойчивость *in vitro* с  $^{212}\text{Pb}/^{212}\text{Bi}$ , инертность комплексов к метаболическим процессам в организме, могут стать альтернативой применяемому в настоящее время в радиофармпрепаратах хелатору ТСМС (DOTAM), скорость образования которого ниже.

## ВЫВОДЫ

1. Определены значения констант протонирования новых азакраун-эфиров и констант устойчивости их комплексов с катионами меди и свинца. Пиколинатные лиганды в силу большего числа донорных атомов демонстрируют большее число ступеней протонирования, однако ацетатные характеризуются наибольшей основностью.

2. Установлено, что трипиколинатный L1d, тетрапиколинатный L2d и тетраацетатный L2c бензоазакраун-эфиры образуют комплексы с медью с наибольшими константами ( $\lg\beta(\text{CuL})$ : 19,3, 20,4 и 24,8 соответственно), при этом с ними образуются и комплексы  $\text{Cu/L}=2/1$ . Для катиона  $\text{Pb}^{2+}$  наибольшие константы наблюдаются для комплексов с тетрапиколинатным лигандом L2d ( $\lg\beta(\text{PbL})$ : 21,3) и с тетраацетатным L2c ( $\lg\beta(\text{PbL})$ : 21,6), только с первым из них наблюдается форма  $\text{Pb/L}=2/1$ .

3. Комплексы радионуклидов меди и свинца с РХЧ > 90% могут быть получены при комнатной температуре за  $\leq 2$  минуты, что превосходит по скорости связывания используемые в настоящее время лиганды.

4. Тетрапиколинатный лиганд L2d координирует катионы меди снаружи макроцикла, что позволяет получить инертный *in vitro* комплекс, из которого не происходит высвобождения меди в диапазоне потенциалов, создаваемых восстановителями в организме. Все исследуемые комплексы свинца проявляют устойчивость *in vitro*. В случае  $^{212}\text{Pb}$  из комплекса с тетраацетатным лигандом L2c и трипиколинатным L1d высвобождается менее 15% дочернего  $^{212}\text{Bi}$ .

5. Профиль биораспределения L2d с  $\text{Cu}^{2+}$  *in vivo* показывает накопление в печени, что может свидетельствовать о частичном высвобождении катиона. При этом комплексы  $\text{PbL2c}$  и  $\text{PbL1d}$  проявляют инертность в условиях живого организма и практически полностью выводятся за 6 часов. Учитывая это и высокую устойчивость комплексов с  $^{212}\text{Pb}$ , они представляют интерес для получения радиофармпрепаратов на основе диагностического  $^{203}\text{Pb}$ , а также терапевтических  $^{212}\text{Pb}/^{212}\text{Bi}$ .

### Публикации автора с соавторами по теме диссертации

Статьи, опубликованные в рецензируемых научных журналах, включенных в перечень Минобрнауки РФ, а также индексируемых в базах данных РИНЦ, Web of Science, Scopus

1. Zamurueva L.S., Egorova B. V, Ikonnikova I.S., Zubenko A.D., Pashanova A. V, Karnoukhova V.A., Mitrofanov A.A., Trigub A.L., Moiseeva A.A., Priselkova A.B. Effect of the type of N-substituent in the benzo-18-azacrown-6 compound on copper (II) chelation: complexation, radiolabeling, stability in vitro, and biodistribution in vivo // Dalton Transactions, 2023. № 23(52). P. 8092–8106. (WoS, JIF 4,0, Q1, 0,9 п.л./60%)
2. Egorova B.V., Zamurueva L.S., Zubenko A.D., Pashanova A.V., Mitrofanov A.A., Priselkova A.B., Fedorov Y.V., Trigub A.L., Fedorova O.A., Kalmykov S.N. Novel Hybrid Benzoazacrown Ligand as a Chelator for Copper and Lead Cations: What Difference Does Pyridine Make // Molecules, 2022. Vol. 27, № 10, P. 3115 (Scopus, WoS, JIF 4,6, Q1 1,1 п.л./40%)
3. Б. В. Егорова, Л. С. Замуруева, А. Д. Зубенко, А. В. Пашанова, З. С. Пилай, О. А. Федорова, С. Н. Калмыков Триацетат бензоазакраун-соединения в качестве хелатора катионов свинца в составе таргетного радиофармпрепарата // Макрогетероциклы, 2021. 14(2), 157-163. (Egorova B.V., Zamurueva L.S., Zubenko A.D., Pashanova A.V., Pillai Z.S., Fedorova O.A., Kalmykov S.N. Triacetate of Benzoazacrown Compound as a Chelator for Lead Cations Promising for Targeted Radiopharmaceuticals // Macroheterocycles, 2021, 14(2) 157-163) (WoS, JIF 0,8, Q3 0,4 п.л./35%)
4. Zubenko A.D., Egorova B.V., Zamurueva L.S., Kalmykov S.N., Fedorova O.A. Synthesis of benzoaza-15(18)-crown-5(6) ethers and study of their complexes with lead (II) // Mendeleev Communication, Q3, 2021. Vol. 31, № 2. P. 194–196. (Scopus, SJR 0,33, Q3, 0,2 п.л./30%)
5. Aleshin G.Y., Egorova B.V., Priselkova A.B., Zamurueva L.S., Khabirova S.Y., Zubenko A.D., Karnoukhova V.A., Fedorova O.A., Kalmykov S.N. Zinc and copper complexes with azacrown ethers and their comparative stability in vitro and in vivo // Dalton Transactions, Q1, 2020. Vol. 49, № 19. P. 6249–6258. (WoS, JIF 4,0, Q1, 0,7 п.л./35%)

### Прочие публикации

6. L. Zamurueva, B. Egorova, A. Zubenko, A. Pashanova Benzoazacrown ligands for a chelation of copper and lead radioisotopes and comparative stability of their complexes in vitro and in vivo // Abstracts from the 20th European symposium on radiopharmacy and radiopharmaceuticals. EJNMMI Radiopharmacy and Chemistry. 2023. № 1(8). С. 11.
7. Замуруева Л.С., Егорова Б.В., Иконникова И.С., Зубенко А.Д., Пашанова А.В. Комплекса меди с азакраун-эфирами как часть радиофармпрепаратов тераностического

назначения // Сборник материалов школы-конференции молодых учёных и специалистов Ильинские чтения 2022. Москва, 2022. С. 135-136.

8. Замуруева Л.С., Егорова Б.В., Иконникова И.С., Зубенко А.Д., Пашанова А.В. Комплексообразование двухзарядных катионов меди и свинца с бензо-азакраун эфирами // В книге: Радиохимия-2022. X Российская конференция с международным участием. Москва, 2022. С. 493.

9. Замуруева Л., Егорова Б., Зубенко А., Пашанова А. Комплексы свинца с азакраун-эфирами как потенциальные компоненты *in vivo* генераторов для терапии онкологических заболеваний // Материалы конференции 5-ой Российской конференции по медицинской химии с международным участием MedChem-Russia 2021. Волгоград, 2021. С. 128.

10. Замуруева Л., Егорова Б., Зубенко А., Пашанова А. Устойчивость комплексов свинца с бензо-азакраун эфирами – потенциальными компонентами *in vivo* генераторов для терапии онкологических заболеваний // Сборник тезисов докладов IV Международной научно-практической конференции «РАДИОФАРМА 2021» / под ред. Г.Е. Кодиной, А.А. Лабушкиной. – М.: ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, 2021. – 84 с.

11. Замуруева Л.С., Алёшин Г.Ю., Егорова Б.В., Зубенко А.Д., Пашанова А.В. Комплексообразование двухзарядных катионов меди, цинка и свинца с бензоазакраун-эфирами // Тезисы докладов XXI Зимней молодежной школы ПИЯФ по биофизике и молекулярной биологии. Гатчина, 2020. С. 77-78.

## Список литературы

1. Алешин Глеб Юрьевич. Комплексы  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$  и  $\text{Bi}^{3+}$  с азокраун-эфирами как потенциальные компоненты радиофармпрепаратов. // дис. канд. хим. наук. - М., 2020.- Режим доступа: <https://istina.msu.ru/dissertations/258218321/>.
2. Matazova E. V et al. Benzoazacrown compound: a highly effective chelator for therapeutic bismuth radioisotopes // *Med. Chem. Commun. The Royal Society of Chemistry*, 2019. Vol. 10, № 9. P. 1641–1645.
3. Martell A.E., Smith R.M. Critical stability constants. Springer, 1974. Vol. 1.
4. Roca-Sabio A. et al. Macrocyclic Receptor Exhibiting Unprecedented Selectivity for Light Lanthanides // *J. Am. Chem. Soc. American Chemical Society*, 2009. Vol. 131, № 9. P. 3331–3341.
5. Lima L.M.P. et al. Monopicolinate Cyclen and Cyclam Derivatives for Stable Copper(II) Complexation // *Inorg. Chem.*, 2012. Vol. 51, № 12. P. 6916–6927.
6. Clarke E.T., Martell A.E. Stabilities of the alkaline earth and divalent transition metal complexes of the tetraazamacrocyclic tetraacetic acid ligands // *Inorganica Chim. Acta*. 1991. Vol. 190, № 1. P. 27–36.
7. Mirzadeh S., Kumar K., Gansow O.A. The chemical fate of  $^{212}\text{Bi}$ -DOTA formed by  $\beta$ -decay of  $^{212}\text{Pb}(\text{DOTA})^{2-}$  // *Radiochim. Acta. Germany*, 1993. Vol. 60, № 1. P. 1–10.
8. Zaid N. et al. Evaluating bifunctional chelation for  $^{212}\text{Pb}$  using a mathematical model // *J. Nucl. Med.* 2020. Vol. 61, № supplement 1. P. 1109 LP – 1109.



## Благодарности

Автор выражает огромную благодарность своему научному руководителю Егоровой Байирте Владимировне за поддержку, пример и помощь на всех этапах работы.

За помощь в методической части работы автор выражает благодарность:

Иконниковой И.С. за помощь в проведении экспериментов в рамках дипломной работы; сотрудникам ИНЭОС РАН Фёдоровой О.А., Пашановой А.В. и Зубенко А.Д. за синтез лигандов и продуктивную совместную работу; Тригубу А.Л. за проведение анализа методом EXAFS и помощи в интерпретации данных; Моисеевой А.А. за проведение электрохимических анализов; сотрудникам НИИЯФ МГУ Приселковой А.Б. и Еременко Д.О за облучение никелевых мишеней.; сотрудникам ККФХТ НИЦ «Курчатовский институт» Чувилину Д.Ю., Кокову К.В. и Артюхову А.А. за получение радионуклида свинца; Митрофанову А. А. за помощь в расчётах структуры комплексов методом DFT; а также Афиногенову А.М. за дозиметрический контроль во время работ с мишенями.

Автор благодарит Алёшина Г.Ю. и Комиссию по Биоэтике МГУ за обучение и ценные советы по работе с животными.

Автор выражает благодарность Орловой Марине Алексеевне, Розенкранцу Андрею Александровичу, Калмыкову Степану Николаевичу и Северину Александру Валерьевичу за внимательное рецензирование работы, ценные правки и наставления.

Отдельно автор благодарит коллег лаборатории радиофармацевтической химии за поддержку и готовность прийти на помощь в любое время, а также весь состав кафедры радиохимии за дружескую атмосферу, полученные знания и полезные советы в работе. Также автор благодарит классного руководителя Бокова Павла Юрьевича за привитый интерес к науке.

Автор благодарит свою семью за любовь, бесконечную поддержку и опору, а также своих близких друзей, без которых бы все было не так: Анастасию, Анжелику, Байирту, Елену, Екатерину К. и Екатерину М., Марию, Тамуну и Янину.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ №18-73-10035. Исследование выполнено на оборудовании коллективной исследовательской базы вычислительных ресурсов НРС МГУ им. М.В. Ломоносова (расчеты DFT). Экспериментальные исследования частично проводились на оборудовании, приобретенном на средства Программы развития МГУ имени М.В. Ломоносова.