

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Матазовой Екатерины Викторовны

« Комплексы Bi^{3+} и Ac^{3+} с бензоазакраун-эфиром как компоненты терапевтических радиофармпрепаратов », представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.13 – Радиохимия

Тема, рассмотренная Матазовой Екатериной Викторовной, является актуальной для современного общества и науки. Основным вопросом, поставленным на рассмотрение в работе, является: установление комплексообразующих свойств нового бензоазакраун-лиганда H_4BATA по отношению к катионам Bi^{3+} и Ac^{3+} для использования в составе целевых радиофармпрепаратов. Задачи диссертации заключаются в: определении констант протонирования лиганда H_4BATA ; определении констант устойчивости комплексов Bi^{3+} и Ac^{3+} с лигандом H_4BATA как стандартным методом потенциометрического титрования, так и методами конкурентных реакций с использованием следовых количеств комплекса; исследовании структуры комплексов Bi^{3+} и Ac^{3+} с H_4BATA методами спектроскопии протяжённой тонкой структуры рентгеновского поглощения (EXAFS) и квантово-химических расчётов; разработке условий синтеза и анализа радиохимической чистоты комплексов с радионуклидами Bi^{3+} и Ac^{3+} ; оценке кинетической стабильности *in vitro*: в среде конкурентных ионов (в т.ч. биологически значимых) и сыворотке крови; и исследовании биораспределения и кинетической стабильности комплексов Bi^{3+} и

Ac^{3+} с лигандом H_4BATA в организме здоровых мышей. Автореферат структурирован в соответствии с имеющимся материалом. В нем четко обозначены предмет и объект, выделена цель, а также определены задачи. Работа включает в себя результаты и их обсуждения в семи главах, каждая из которых отвечает поставленным задачам.

В первой главе определены константы протонирования лиганда H_4BATA . Определение проводилось методом потенциометрического титрования, результаты были сопоставлены с константами протонирования лиганда H_4DOTA . Екатерина Викторовна отметила, что последовательное протонирование H_4BATA ближе к схеме протонирования ациклических лигандов, чем к H_4DOTA . Для подтверждения ее слов было бы хорошо добавить литературные данные по константам протонирования ациклического лиганда, например, H_4EDTA .

Во второй главе исследовалась термодинамическая устойчивость комплексов Bi^{3+} , La^{3+} и Ac^{3+} с лигандами H_4DOTA и H_4BATA . По каждому комплексу определены константы устойчивости двумя методами: экстракции и потенциометрического титрования. Результаты двух методов достаточно сильно различаются для комплексов Bi^{3+} с H_4BATA и не входят в пределы погрешностей друг друга. Отмечено, что метод потенциометрического титрования дает менее надежные результаты при низких pH. Тем не менее, погрешность констант устойчивости комплексов, определенных данным методом, меньше погрешности, рассчитанной при проведении экстракционного метода.

В третьей главе проведено исследование структуры комплексов Bi^{3+} , La^{3+} и Ac^{3+} с H_4BATA . моделирование геометрии комплексных соединений проводилось путём оптимизации геометрии в программе ORCA методом теории функционала плотности (DFT). В результате расчетов были определены межатомные расстояния Bi^{3+} , La^{3+} и Ac^{3+} в координационном окружении их комплексов с H_4BATA согласно оптимизированным геометриям.

В четвертой главе описан синтез и определение радиохимической чистоты комплексов Bi^{3+} и Ac^{3+} с H_4BATA . 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. 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 . Тем не менее, радиохимическая чистота (РХЧ) комплекса Bi^{3+} с H_4BATA составила менее 50 % для всех рассмотренных условий комплексообразования. В связи с чем возникает вопрос: чем может быть вызвана такая низкая РХЧ и какие шаги нужно предпринять, чтобы ее увеличить? Также на рисунке 5 показана РХЧ комплекса H_4BATA с $^{228}\text{Ac}\text{Ac}^{3+}$ при различных температурах и времени выдержки, на котором погрешности составляют до 50 % при комплексообразовании при 90°C . Чем вызваны такие большие погрешности? Как можно их уменьшить?

В пятой главе проведено сравнение скорости образования и диссоциации комплекса Bi^{3+} с H_4BATA с типовыми комплексами, а также определен механизм протон-ассоциированной диссоциации. Было показано, что диссоциация комплексов Bi^{3+} с H_4DOTA и H_5DTPA не наблюдалась, в то время как комплекс с H_4BATA постепенно диссоциировал. Для понимания причин, почему наблюдается разница в скорости диссоциации при низких значениях pH было проведено исследование кинетики протон-зависимой диссоциации комплекса Bi^{3+} с H_4BATA , а результате чего был представлен механизм протон-зависимой диссоциации комплекса Bi^{3+} с H_4BATA в $0,10 - 0,30 \text{ M} [\text{H}^+]$.

В шестой главе определялась кинетическая стабильность комплексов H_4BATA с Bi^{3+} и Ac^{3+} в среде конкурентных катионов и в сыворотке крови. Показана высокая кинетическая стабильность комплекса Bi^{3+} с H_4BATA , обусловленная высокой кинетической инертностью форм $[\text{BiBATA}]^-$ и $[\text{BiHBATA}]$, являющихся основными формами при $\text{pH} > 2$.

Наконец, в седьмой главе исследовано биораспределение комплексов Bi^{3+} и Ac^{3+} с H_4BATA в организме здоровых мышей. 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. На рисунке 6 показано распределение в органах здоровых мышей. Показано, что наибольшую активность через 6 ч после введения накапливает «Тело».

Несмотря на указанные недостатки, по автореферату диссертации видно, какой титанический объем работы проделан Матазовой Екатериной Викторовной. Для выполнения данной работы она разобралась сразу в нескольких принципиально разных областях: помимо радиохимии, моделирование с использованием оборудования Центра коллективного пользования сверхвысокопроизводительными вычислительными ресурсами МГУ имени М.В. Ломоносова., физическая химия, а также радиобиология. Такая разносторонность похвальна для молодого ученого. В работе хорошо прослеживается актуальность и доказательность. Достоверность результатов не вызывает сомнения, а выводы безусловно будут дальше использоваться учеными, работающими в данной сфере.

Таким образом, диссертация Матазовой Екатерины Викторовны является законченным исследованием, отличается научной и практической новизной. 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 Матазова Екатерина Викторовна 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 Шеррера (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.



5232 Villigen PSI, Schweiz
M.II.

(подпись)

Подпись ФИО автора отзыва заверяю

Nicholas P. van der Meulen