

ОТЗЫВ официального оппонента
о диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук Матазовой Екатерины Викторовны на
тему: «Комплексы Bi^{3+} и Ac^{3+} с бензоазакраун-эфиром как компоненты
терапевтических радиофармпрепаратов»
по специальности 1.4.13. Радиохимия

Диссертационная работа Екатерины Викторовны Матазовой посвящена исследованию закономерностей комплексообразования висмута и актиния, радиоактивные изотопы которых применяются в ядерной медицине, с целью поиска соединений, потенциально пригодных для создания новых таргетных радиофармпрепаратов. Создание новых радиофармпрепаратов для альфа-радионуклидной терапии – одно из наиболее важных направлений современной ядерной медицины. Таким образом, эта область исследований относится к **актуальнейшим научным задачам** современной химии. Определенные в работе термодинамические и кинетические параметры комплексообразования нового бензоазакраун-лиганда H_4BATA с катионами Bi^{3+} и Ac^{3+} , получение и анализ радиоактивных комплексов H_4BATA с Bi^{3+} и Ac^{3+} , а также оценка их устойчивости *in vitro* и *in vivo* представляют **несомненную научную новизну данной работы.**

Обзор литературы состоит из трех глав, первая посвящена использованию альфа-излучателей в радиофармпрепаратах терапевтического назначения, вторая – лигандам, используемым в составе таких радиофармпрепаратов, третья – методам определения констант устойчивости комплекса металла с лигандом. Анализ литературы, проведенный Екатериной Викторовной Матазовой, дает адекватное представление как о фундаментальных основах, так и о современном состоянии дел по проблематике данной работы. В литературном обзоре проанализировано значительное число публикаций, в том числе исследования последних лет.

Для решения поставленных в диссертационной работе задач Екатериной Викторовной Матазовой проведено определение констант протонирования нового бензоазакраун-лиганда H_4BATA и исследование условий образования, состава и устойчивости комплексных соединений катионов Bi^{3+} и Ac^{3+} (в некоторых экспериментах La^{3+}) с этим лигандом. Кроме того, получены новые данные, характеризующие образование комплексов Ac^{3+} с широко применяемым в практике ядерной медицины лигандом H_4DOTA . В работе используются как классические физико-химические методы, такие как потенциометрическое титрование, жидкостная экстракция и УФ-спектроскопия, так и современные методы определения структуры комплексов с H_4BATA : спектроскопия рентгеновского поглощения (EXAFS) и квантово-химические расчёты (DFT). Помимо этого, в работе используется широкий спектр методов анализа: гамма-спектрометрия, жидкостная сцинтилляционная спектроскопия, цифровая радиография, масс-спектрометрия с индуктивно-связанной плазмой (ИСП-МС), тонкослойная хроматография и высокоэффективная жидкостная хроматография.

Полученные данные по константам протонирования нового лиганда, а также по константам устойчивости его комплексов представляют как теоретическую, так и практическую значимость, поскольку могут быть использованы во многих направлениях исследований, в том числе радиофармацевтической химии.

Интересными являются результаты оценки состава и устойчивости комплексов актиния, полученные в экспериментах по экстракции индикаторных количеств актиния в присутствии неэквивмолярных количеств лиганда, то есть в условиях, близких к условиям синтеза радиофармпрепаратов.

В работе определены оптимальные условия синтеза и анализа исследуемых комплексов, проведена оценка стабильности в сыворотке крови

и исследовано их распределение в организме лабораторных животных. Таким образом, выполнен большой объем работы.

Выводы, сделанные автором работы, достоверны и напрямую связаны с проведенными экспериментами. Полученные результаты указывают на быстрое образование комплексов H_4BATA с Vi^{3+} и Ac^{3+} и их стабильность. В связи с этим несомненный интерес представляет объединение лиганда с адресной биомолекулой для доставки в поражённые ткани. Проведённая работа является важной основой для создания радиофармпрепаратов с широким кругом биомолекул.

Результаты работы отражены в публикациях Екатерины Викторовны Матазовой, которые включают 4 статьи в высокорейтинговых журналах, а также 6 тезисов докладов на национальных и международных конференциях.

При ознакомлении с диссертационной работой возникли **некоторые вопросы и замечания**:

1. Учитывая период полураспада $Ac-225$ (10 сут), данный радионуклид возможно связать с различными адресными полипептидами, в том числе с моноклональными антителами, которые медленно накапливаются в целевых органах. Поэтому, как и отмечается в обзоре литературы, стабильность конъюгатов проверяют обычно в течение 7-14 сут. В работе исследовалась стабильность комплекса с актинием лишь в течение 1 сут. Этих данных не вполне достаточно для того, чтобы судить о возможности использования лиганда для получения длительно циркулирующего конъюгата.
2. Для практического применения лиганда необходимо его присоединение к адресным молекулам, для чего, в свою очередь, необходима его бифункционализация. Бифункционализация может существенно изменить общее поведение лиганда и эффективность

комплексообразования. Проводились ли попытки получить связать лиганд с биологическим вектором (например, пептидом)? Если нет, то можно ли предложить стратегию по синтезу бифункционального производного лиганда? И может ли бифункционализация оказать влияние на комплексообразующие характеристики?

3. Еще один момент, связанный с расчетами структуры образующихся комплексов. Какова разница относительных энергий изомеров? Коррелируют ли относительные энергии изомеров комплекса с содержанием изомеров в растворе – хотя бы качественно?

4. В тексте работы содержится некоторое количество информационного шума, а именно повторы слов и опечатки.

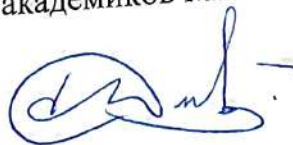
Вместе с тем, указанные замечания не умаляют значимости диссертационного исследования. Диссертация отвечает требованиям, установленным Московским государственным университетом имени М.В. Ломоносова к работам подобного рода. Содержание диссертации соответствует специальности 1.4.13. Радиохимия (по химическим наукам), а также критериям, определенным пп. 2.1-2.5 Положения о присуждении ученых степеней в Московском государственном университете имени М.В. Ломоносова. Диссертация оформлена согласно требованиям Положения о совете по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук. Таким образом, соискатель Матазова Екатерина Викторовна заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.13. Радиохимия.

Официальный оппонент:

Доктор биологических наук, профессор, академик РАН
зав. лабораторией молекулярной иммунологии,

Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН

ДЕЕВ Сергей Михайлович



30 октября 2023

Контактные данные:

тел.: +7(499)724-7188, e-mail: dejev@ibch.ru.

Специальность, по которой официальным оппонентом защищена диссертация:

03.00.03 Молекулярная биология

Адрес места работы:

117997, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 16/10,

Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, лаборатория молекулярной иммунологии

Тел.: +7(499)724-7188; e-mail: dejev@ibch.ru

Подпись сотрудника Института биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН С.М. Деева удостоверяю:

«___» _____ 2023 г.

Личную подпись
УДОСТОВЕРЯЮ.
Зав. канцелярией
"31" 10 2023

Деева С.М.

Евгений Калинин
Т.В.

