

**ОТЗЫВ официального оппонента
на (о) диссертацию(и) 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 Матазовой Екатерины Викторовны посвящена изучению процессов комплексообразования трехзарядных ионов висмута и актиния с бензоазакраун-эфиром с целью выяснения их возможности применения в качестве компонентов терапевтических радиофармпрепаратов таргетной альфа-терапии (ТАТ).

Актуальность работы определяется как выбором объектов исследования, так и необходимостью развития научных основ создания новых типов радиофармпрепаратов, обладающих более мягким действием на здоровые ткани организма и в то же время позволяющим оказывать необходимое воздействие на метастазированные участки.

В настоящее время онкология – одно из наиболее распространенных заболеваний с высоким процентом летальных исходов. Даже при вполне успешном лучевом и медикаментозном лечении всегда есть серьезные побочные эффекты, которые пытаются снизить (в идеале, исключить) при разработке новых радиофармпрепаратов. Альфа-излучающие радионуклиды рассматриваются сейчас в качестве новых и более эффективных средств для терапии метастаз и небольших опухолей; они более цитотоксичны при меньших уровнях радиоактивности. Для целей ТАТ весьма перспективны ионы Bi^{3+} и Ac^{3+} , которые вместе с новым бензоазакраун-лигандом Н4ВАТА и являются объектами изучения диссертационной работы Матазовой Е.В.

Цель данной работы – установление комплексообразующих свойств нового бензоазакраун-лиганда Н4ВАТА по отношению к катионам Bi^{3+} и Ac^{3+} для использования в составе таргетных радиофармпрепаратов.

Анализ содержания работы. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, экспериментальной части, результатов и их обсуждения, выводов,

списка литературы и приложения. Диссертация изложена на 110 страницах, содержит 30 рисунков и 10 таблиц. В диссертации процитировано 143 работы российских и зарубежных авторов; из них 109 – ссылки на работы, опубликованные после 2000 года, что также можно рассматривать как свидетельство актуальности и востребованности тематики исследования.

Во введении обоснована актуальность темы диссертационной работы, сформулированы цель и задачи, объекты исследования, научная новизна, практическая значимость полученных результатов, положения, выносимые на защиту. Приведены сведения об апробации работы, публикациях, структуре и объеме диссертации, личном вкладе автора.

Глава «Обзор литературы» состоит из трех частей. В первой части дана общая характеристика современных радиофармпрепаратов терапевтического назначения; более подробно рассмотрены радиофармпрепараты для таргетной альфа-терапии. Вторая часть посвящена описанию структуры и физико-химических свойств основных макроциклических лигандов, которые применяются для связывания катиона с биомолекулой, В третьей части подробно рассматриваются различные аспекты процесса комплексообразования, в том числе методы, которые используются для определения констант устойчивости. Проанализированы их ограничения, влияние фонового электролита, возможного гидролиза катиона и наличие высокоустойчивых протонированных форм комплекса.

В следующей главе «Экспериментальная часть» приведены объекты и методы исследования, использованное оборудование, отмечены особенности проведения опытов. Дано подробное описание методик определения констант устойчивости комплексных соединений висмута, актиния и лантана с исследуемым лигандом. Приведены методики исследования кинетики диссоциации комплекса висмута с бензоазакраун-лигандом и оценки кинетической инертности исследуемых комплексных соединений *in vitro* и биораспределения *in vivo*.

При выполнении диссертационной работы использован набор современных инструментальных методов: гамма-спектрометрия, жидкостная сцинтилляционная спектроскопия, цифровая радиография, масс-спектрометрия с индук-

тивно-связанной плазмой ИСП-МС, спектрофотометрия, а также потенциометрическое титрование, жидкостная экстракция, тонкослойная хроматография и высокоэффективная жидкостная хроматография. Для определения структуры комплексов в водном растворе проведены расчеты с использованием теории функционала плотности.

Сочетание разнообразных экспериментальных и расчетно-теоретических подходов для решения поставленной задачи однозначно свидетельствует о высоком общем уровне подготовки диссертанта.

Третья глава «*Результаты и обсуждение*» состоит из семи разделов, в которых представлены конкретные полученные результаты, проведен их анализ, сформулированы заключения и выводы.

В разделе 3.1 «Определение констант протонирования лиганда» представлены результаты потенциометрического титрования H_4BATA при 25°C и проведено сравнение констант протонирования H_4BATA и H_4DOTA .

В разделе 3.2 представлены результаты применения метода потенциометрического титрования для оценки констант устойчивости комплексов $[\text{LaBATA}]$, $[\text{LaHBATA}]$ и комплексов Bi^{3+} с H_4DOTA и H_4BATA . Для определения констант устойчивости комплексов $[\text{LaBATA}]^-$, $[\text{AcBATA}]^-$, $[\text{AcDOTA}]^-$ автором использован метод жидкостной экстракции Д2ЭГФК, который позволил получить необходимые данные и в случае Bi^{3+} . В целом, наблюдается удовлетворительное согласие значений констант, полученных разными методами. Однако здесь сразу же возникает вопрос о процедуре сопоставления величин. Константы комплексообразования определяются несколькими независимыми методами, однако условия осуществления соответствующих реакций отличаются, в связи с чем встает вопрос о том, как учитывались отклонения от идеальности при расчете истинной (термодинамической) константы равновесия (в тексте упоминается, что такой учет возможен, но детали расчетов отсутствуют). Наличие такой информации об учете коэффициентов активности, возможно, позволило бы объяснить некоторые факты, с которыми автор столкнулся при изучении кинетики процессов (раздел 3.5).

В разделе 3.3 представлены результаты изучения структуры комплексов

Bi^{3+} , La^{3+} и Ac^{3+} с H_4BATA ; моделирование геометрии комплексных соединений проводилось с использованием метода теории функционала плотности (DFT). Рассчитанная структура комплекса Bi^{3+} с H_4BATA подтверждена результатами изучения образцов методом спектроскопии протяжённой тонкой структуры рентгеновского поглощения (EXAFS).

В следующем разделе 3.4 «Синтез и определение радиохимической чистоты комплексов Bi^{3+} и Ac^{3+} с H_4BATA » представлены результаты изучения эффективности связывания этих ионов в комплекс с H_4BATA при различных температурах с помощью метода тонкослойной хроматографии.

Значения констант устойчивости комплексов $[\text{AcDOTA}]^-$ и $[\text{AcBATA}]^-$ получены впервые, особая значимость данных результатов заключается в том, что сведения о свойствах комплексов Ac^{3+} с лигандами вообще и для целей радиофармацевтики, в частности, крайне фрагментарны.

В разделе 3.5 представлены результаты определения скорости образования и диссоциации комплекса Bi^{3+} с H_4BATA и предложен возможный механизм протон-ассоциированной диссоциации. Очевидно, что предложенная автором кинетическая схема (№2) представляет собой совокупность элементарных обратимых и последовательных реакций, поэтому общее выражение для скорости такой реакции весьма сложное. Предложенное упрощенное выражение можно использовать для некоторых оценок и корреляций, но строгое решение обратной кинетической задачи требует дальнейшего рассмотрения.

Два последующих раздела 3.6 и 3.7 посвящены изучению поведения комплексов Bi^{3+} и Ac^{3+} с H_4BATA в реальных условиях их применения: в среде конкурентных катионов, в сыворотке крови, в организме здоровых мышей. Сделан вывод о высокой инертности форм $[\text{BiBATA}]^-$ и $[\text{BiHBATA}]$, что объясняет устойчивость комплекса Bi^{3+} с H_4BATA *in vitro* и низкое накопление *in vivo*. Наличие таких экспериментов и аргументированных заключений представляет самостоятельную ценность, так как «теоретически» подходящие комплексообразователи могут оказаться совершенно неприемлемыми для практического использования.

Научная и практическая значимость. Если обобщить результаты работы, проделанной диссертантом, то следует, в первую очередь, подчеркнуть очень большой объем разноплановых экспериментальных исследований, на основании которых сделан ряд заключений, наиболее *значимыми и новыми* из которых являются следующие:

1. показано, что структура макроцикла 18-краун-6 с ацетатными координирующими группами эффективно координирует крупные катионы Bi^{3+} и Ac^{3+} с образованием кинетически устойчивых комплексов, что может быть использовано для разработки новых лигандов для связывания других крупных катионов металлов VI, VII периодов;
2. инертные комплексы катионов Bi^{3+} и Ac^{3+} с бензоазатетраацетатом H_4BATA характеризуются высокой скоростью образования в среде конкурентных катионов и в сыворотке крови, для них характерно низкое накопление в здоровых тканях организма мышей, что делает их перспективными для использования в радиофармацевтике.

Комплексный подход к проведению эксперимента и обработке результатов, сопоставление полученных данных с имеющимися в литературе, интерпретация экспериментальных наблюдений с использованием теоретических основ радиохимии и физической химии определяют *достоверность полученных результатов и обоснованность выводов*, сделанных на их основе.

Практическая значимость работы обусловлена, прежде всего, возможностью использования лиганда H_4BATA для создания РФП на основе биомолекул, специфичных к рецепторам на поверхности раковых клеток. Результаты работы могут быть также использованы в образовательном процессе по направлениям подготовки «Химия» и «Фундаментальная и прикладная химия».

Диссертация написана четко, логично, хорошо оформлена, иллюстративный материал вполне информативен.

Содержание диссертации соответствует специальности 1.4.13 – Радиохимия, а именно следующим ее направлениям:

- процессы изотопного обмена; их кинетика и термодинамика.

- методы радиохимического анализа (в т.ч., метод радиоактивных индикаторов), автордиография;
- методы выделения, разделения и очистки радиоактивных элементов и изотопов;
- получение и идентификация меченых соединений; химические, физико-химические, ядерно-химические и биохимические методы синтеза; химические аспекты использования радионуклидов в биологии и медицине.

По тексту работы возникают некоторые **вопросы и замечания**:

- как известно, Д2ЭГФК может образовывать с ионами металлов комплексы разного состава; из текста диссертации не вполне понятно, проверял ли автор такую возможность и является ли комплексообразование единственным механизмом переноса иона металла в органическую фазу при экстракции;
- из текста диссертации не вполне понятен выбор температур исследования; в большинстве случаев процессы комплексообразования изучаются при 298 К, при этом эффективность связывания Bi^{3+} в комплекс с H_4BATA и Ac^{3+} - в комплексы с H_4DOTA и H_4BATA изучалась и при более высоких температурах (что является определяющим фактором при выборе температуры измерений?);
- автором описано довольно интересное явление повышения эффективности связывания иона Bi^{3+} с H_4DOTA с ростом температуры, хотелось бы услышать, насколько распространено это явление в аналогичных системах и что здесь играет определяющую роль - кинетика или термодинамика.
- есть некоторое количество опечаток, не влияющих на общее восприятие текста.

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, а также оформлена согласно требованиям Положения о совете по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук Московского государственного университета имени М.В.Ломоносова.

Таким образом, соискатель Матазова Екатерина Викторовна заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.13 – Радиохимия.

Официальный оппонент:

доктор химических наук

профессор кафедры физической химии химического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова»

УСПЕНСКАЯ Ирина Александровна

03.11.2023

Контактные данные:

тел.: 7(495) 939 12 05, e-mail: ira@td.chem.msu.ru;

Специальность, по которой официальным оппонентом защищена диссертация:

02.00.04 - Физическая химия (химические науки)

Адрес места работы:

119991, Москва, ГСП–1, ул. Ленинские горы, 1, стр.3,

тел.: 7(495) 939 12 05, e-mail: ira@td.chem.msu.ru

Личную подпись Успенская И.А.
ЗАВЕРЯЮ:
Зам. Нач. отдела делопроизводства
химического факультета МГУ

