

**ОТЗЫВ официального оппонента
на диссертацию на соискание ученой степени
кандидата химических наук Замуруевой Любови Сергеевны
на тему: «Комплексные соединения радионуклидов меди и свинца с
азакраун эфирами»
по специальности 1.4.13 Радиохимия**

Одним из важнейших направлений современной медицинской диагностики и терапии является разработка радиофармацевтических препаратов, содержащих определенные изотопы металлов в виде комплексов с органическими лигандами различной природы, позволяющих тонко настраивать химические, физические и биологические характеристики получаемых радиофармпрепаратов под конкретные задачи радиотерапии и диагностики злокачественных новообразований. Выявление и подробное исследование таких координационных соединений является **актуальной** задачей современной радиохимии. Азакраун-эфиры с большими размерами макроцикла (18-краун-6) к настоящему времени изучены в качестве комплексообразователей для катионов ряда лантаноидов, висмута, радия и актиния; при этом для меди и свинца исследованы только хелаторы с меньшим размером цикла. Работа Л.С. Замуруевой является успешным примером разработки и исследования комплексов меди и свинца с серией азакраун-эфиров, содержащих дополнительные экзоциклические донорные группы различной природы, что представляется важным и актуальным как с точки зрения выявления фундаментальных закономерностей структуры, устойчивости и биологических свойств металлокомплексов, так и для выбора потенциальных соединений-лидеров с перспективой их дальнейшего биомедицинского применения. Учитывая недостаточную разработанность данного научного направления, можно считать, что представленные в диссертации данные характеризуются значительной **научной новизной**.

Во введении автором обоснована актуальность темы диссертации, сформулирована ее общая цель - 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. Также во введении поставлены конкретные задачи исследования, которые были последовательно решены в ходе выполнения работы.

Обзор литературных данных посвящен рассмотрению соединений меди и свинца в ядерной медицине. Приведены данные по биологической роли этих элементов в организме, медицинским изотопам и радиохимическим характеристикам этих изотопов, известным хелаторам ионов меди и свинца. Подробно рассмотрены проведенные к настоящему моменту клинические исследования препаратов с изотопами меди и свинца. Обзор написан подробно и тщательно, в ряде случаев данные удобно сведены в таблицы, в конце каждого раздела имеется суммирующее его данные заключение. Обзор дает четкое представление о современном состоянии исследований по тематике работы. В конце обзора литературы сделан обоснованный вывод о том, что 15(18)-азакраун-5(6)-эфиры являются малоисследованными объектами в качестве хелаторов для медицинских радионуклидов меди и свинца, и изучение их комплексов представляется важной фундаментальной и прикладной задачей для создания новых радиофармпрепаратов.

Экспериментальная часть диссертации содержит подробные методики проведения всех экспериментов и снабжена необходимыми литературными ссылками. Достоверность полученных результатов и выводов обоснована применением комплекса современных экспериментальных физико-химических и биологических методов.

Основная часть работы (глава 3, Обсуждение результатов) представляет результаты последовательных исследований серии лигандов ряда 15(18)-азакраун-5(6)-эфиров в реакциях комплексообразования с ионами Cu^{2+} и Pb^{2+} , и состоит из шести разделов. В первом разделе обсуждаются

константы протонирования лигандов, определенные методом потенциометрического титрования. В разделах 3.2 и 3.3 измерены и прокомментированы константы устойчивости комплексов меди и свинца с исследуемыми лигандами. Подробно обсуждено и логично объяснено различие в устойчивости комплексов для лигандов с разным числом подвесных групп и с экзоциклическими донорными группами различной природы. Раздел 3.4 посвящен определению условий образования меченых комплексов. В разделе 3.5 всесторонне исследована стабильность комплексов *in vitro*, в том числе с привлечением данных циклической вольтамперометрии и липофильности комплексов меди и свинца. Наконец, заключительный раздел 3.6 представляет данные исследования биораспределения комплексов – выявленных лидеров.

Работа построена методологически верно – вначале проведен обоснованный выбор значительной серии органических лигандов, проведены их исследования в реакциях с нерадиоактивными медью и свинцом, выявлены основные закономерности комплексообразования, после чего с использованием радиоизотопов выявлены соединения-лидеры, для которых проведено углубленное исследование *in vivo*.

К основным научным и практическим достижениям диссертации можно отнести следующее:

1. Впервые показана способность 15(18)-краун-5(6) эфиров, благодаря удачному сочетанию свойств макроциклических и ациклических лигандов, быстро и прочно связывать катионы различного размера – как Pb^{2+} , так и Cu^{2+} .

2. В серии исследованных соединения выявлены лиганды, наиболее эффективно связывавшие катионы меди (лиганды с пиколинатными группами) и свинца (тетраацетатный 18-краун-6- и трипиколинатный 15-краун-5-эфир). Эти лиганды очень перспективны для дальнейшего углубленного исследования: они сопоставимы с используемыми в радиофармпрепаратах по значениям констант комплексообразования и

устойчивости, но образуются существенно быстрее образуются (при комнатной температуре за ≤ 2 минуты).

3. Найдены комплексы исследованных лигандов с Pb^{2+} обладающие высокой устойчивостью *in vivo*, и в отличие от несвязанного катиона, не задерживающиеся в организме здоровых мышей, что крайне важно, учитывая токсичность соединения свинца для организма.

4. В ходе исследования выявлена существенная разницу в устойчивости и биохимических свойствах комплексов пиколинатных и ацетатных лигандов.

Результаты диссертационной работы опубликованы в 5 статьях в рецензируемых научных журналах, внесенных в Перечень журналов и изданий, рекомендованных ВАК России для опубликования результатов диссертаций. Результаты работы неоднократно докладывались на научных конференциях. Автореферат и публикации в полной мере отражают основное содержание диссертации.

На основании анализа текста работы и публикаций автора можно заключить, что **цель работы**, сформулированная в постановочной части, автором **достигнута**, а сопутствующие ей **задачи выполнены**. Представленные в работе научные положения, выводы и рекомендации являются обоснованными.

Работа практически лишена методических, экспериментальных и серьезных оформительских недостатков. Тем не менее, по диссертации имеются некоторые вопросы и частные замечания:

1. Было бы целесообразно зарегистрировать и обсудить в диссертации электронные спектры образующихся координационных соединений. Данные электронной спектроскопии позволяют оценить координационное окружение и геометрию иона металла в комплексе; такие данные могли бы подтвердить приведенные в разделе 2.6 данные квантовохимических расчётов.

2. С. 54: при обсуждении схемы и констант протонирования лиганда $L1c$ утверждается, что первые две константы относятся к протонированию крайних атомов азота третичных аминов. Из текста не ясно, на основании чего сделано такое предположение: из предшествующих литературных данных, квантовомеханических расчетов, иных данных?

3. С. 55: что имеется в виду под «более плавным протонированием»?

4. С. 71, раздел 3.5: Ca и Mg отнесены к микроэлементам, тогда как они относятся к макроэлементам.

5. В работе имеются отдельные опечатки и неудачные выражения, хотя число их невелико.

Указанные выше 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 именно следующим ее направлениям: методы выделения, разделения и очистки радиоактивных элементов и изотопов; получение и идентификация меченых соединений; методы радиохимического анализа; автордиография; химические аспекты использования радионуклидов в биологии и медицине. Работа соответствует 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 Московского государственного университета имени М.В.Ломоносова.

Таким образом, соискатель Замуруева Любовь Сергеевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.13 Радиохимия.

Официальный оппонент:

Профессор кафедры органической химии химического факультета
ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В.
Ломоносова», доктор химических наук

25 июля 2024 г.

Белоглазкина Елена Кимовна