

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Федотовой Анжелики Олеговны на тему «Комплексы Sc^{3+} , Y^{3+} , Tb^{3+} (Eu^{3+}) и Bi^{3+} с конъюгатами коротких аналогов соматостатина для диагностики и терапии онкологических заболеваний» представленной на соискание ученой степени кандидат химических наук по специальности 1.4.13. Радиохимия

Ядерная медицина – направление современной медицины, использующее радиоактивные вещества для диагностики и терапии онкологических заболеваний. На сегодняшний день в мировой клинической практике для лечения эндокринных опухолей успешно применяются аналоги соматостатина, в частности октреотид и его производные DOTATOC и DOTATATE, способные образовывать высокоустойчивые комплексы с медицинскими радионуклидами ^{68}Ga , ^{90}Y , ^{177}Lu , ^{111}In и др. Установлено, что критически важным для сохранения биологической активности (сродства к рецепторам) таких пептидных аналогов является наличие в их структуре аминокислотной последовательности Phe—Trp—Lys—Thr. Причем с точки зрения вторичной структуры белковых молекул, данный фрагмент должен образовывать β -поворот (β -петлю).

Целью данной работы являлось определение условий получения и перспективности применения комплексов конъюгатов коротких пептидов с радионуклидами ^{44}Sc , ^{90}Y , ^{161}Tb (^{152}Eu), ^{207}Bi в качестве компонентов радиофармпрепаратов. Для достижения поставленной цели диссертантом были решены следующие задачи:

Определены оптимальные условия синтеза комплексов пептидных конъюгатов DOTA-P и L-P1 и проверены устойчивости меченых комплексов в сыворотке и изотоническом растворе, и в присутствии биологически значимых катионов;

. Определены сродства исследуемых конъюгатов к целевым рецепторам;

Проведен анализ вторичных структур пептидных конъюгатов и их комплексов с металлами;

. Исследованы поведения меченых конъюгатов. а) DOTA—Phe—D—Trp—Lys—Thr (DOTA-P1) б) DOTA—Thz—Phe—D—Trp—Lys—Thr (DOTA-P2) в) Fpom—Thz—Phe—D—Trp—Lys—Thr (DOTA-P3)

На основании впервые проведенных исследований по устойчивости комплексов пептидных конъюгатов с радионуклидами ^{44}Sc , ^{90}Y , ^{161}Tb , ^{152}Eu , ^{207}Bi в условиях *in vitro* и *in vivo*, данных о сродстве исследуемых пептидных конъюгатов к рецепторам соматостатина на поверхности клеток нейробластомы человека типов вторичной структуры исследуемых пептидных конъюгатов, предложен

наиболее перспективный конъюгат Thz-Phe-D-Trp-Lys-Thr-DOTA для применения в качестве биологического вектора и носителя в составе радиофармпрепарата.

Результаты данной диссертационной работы могут быть применены для разработки диагностических и терапевтических радиофармпрепаратов на основе конъюгатов ультракоротких пептидов, меченных медицинскими радионуклидами редкоземельных элементов (РЗЭ) и висмута. Проведенные комплексные исследования по синтезу и изучению биологического поведения комплексов радионуклидов могут использоваться при создании и разработке новых более эффективных пептидных конъюгатов для ядерной медицины.

Личный вклад автора охватывал критический обзор литературных данных, владение современными аналитическими методами визуализации и доказательства истинности проведенных исследований: методы тонкослойной (ТСХ) и высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ), проведение экспериментов по определению оптимальных параметров синтеза комплексов, исследование устойчивости комплексов *in vitro*, проведение всех теоретических расчетов методами молекулярной динамики и молекулярного докинга, проведение экспериментов с культурами клеток, участие в исследовании и непосредственном анализе конъюгатов и комплексов методом спектроскопии кругового дихроизма, участие в экспериментах на лабораторных животных, участие в работах по разделению и выделению радионуклидов тербия из облученной мишени, самостоятельную обработку, обобщение, интерпретацию и систематизацию результатов, написание публикаций по теме работы.

Автореферат диссертации отвечает всем требованиям, предъявляемым к авторефератам кандидатских диссертаций в области химических наук. При его несомненных достоинствах есть несколько замечаний по оформлению:

а на странице 20 в рис.13 нет данных по распределению меченных соединений в селезенке о чём упоминается в тексте.

а на странице 20 в рис.14, на наш взгляд, ошибочно объединены графики поглощения с графиком по фракции, при этом в последнем случае для координаты абсцисс единицей измерения по здравому смыслу должен быть час, а не минута. Уравнение накопления меченных соединений в мозге с другими органами (см. стр. 10) - дополнительный фактор - определяющий регулятор ГЭБ (гематоэнцефалический барьер - определяет и регулирует проникновение субстанций в мозг).

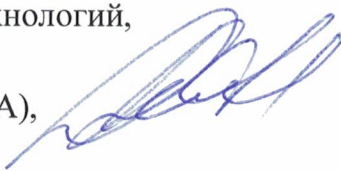
Данные замечания не снижают общего положительного впечатления от работы.

Исходя из текста автореферата, считаю, что по актуальности, новизне исследований, достоверности результатов, их практической значимости диссертация Федотовой Анжелики Олеговны на тему «Комплексы Sc^{3+} , Y^{3+} ,

Данные замечания не снижают общего положительного впечатления от работы.

Исходя из текста автореферата, считаю, что по актуальности, новизне исследований, достоверности результатов, их практической значимости диссертация Федотовой Анжелики Олеговны на тему «Комплексы Sc^{3+} , Y^{3+} , $Tb^{3+}(Eu^{3+})$ и Vi^{3+} с конъюгатами коротких аналогов соматостатина для диагностики и терапии онкологических заболеваний» соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям (п. 2.1 – 2.5 Положения о присуждении ученых степеней в Московском государственном университете имени М.В. Ломоносова, утвержденном приказом ректора от 18.01.2019 № 33), а также паспорту специальности 1.4.13. Радиохимия и является законченной квалификационной научной работой, а её автор Федотова Анжелика Олеговна заслуживает присуждения ей ученой степени кандидата химических наук по указанной специальности.

Начальник лаборатории природных соединений
Отдела тонких органических технологий,
Курчатовского комплекса
химических исследований (ИРЕА),
кандидат химических наук



Хачатрян
Дереник Саркисович

тел.: +7 (903) 6133660

e-mail: derenik-s@yandex.ru

Подпись Д.С. Хачатряна заверяю

Главный Ученый секретарь
НИЦ «Курчатовский институт»



Борисов
Кирилл Евгеньевич

Адрес НИЦ «Курчатовский институт»:
123182, Москва, пл. Академика Курчатова, д. 1
e-mail: nrcki@nrcki.ru
<http://www.nrcki.ru>

27.10.2023