

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

**Актуальность работы.** Разработка новых препаратов для диагностики и терапии широкого круга заболеваний является одним из важных направлений развития ядерной медицины. Для создания радиофармпрепарата необходим как радионуклид, обладающий подходящими ядерно-физическими свойствами, так и вектор для адресной доставки к пораженной ткани, к которому обычно присоединяют радионуклид. Вектор чаще всего имеет пептидную природу. Среди альфа-излучающих радионуклидов, потенциально применимых в направленной («таргетной») терапии различных форм рака, особое внимание привлекают  $^{225}\text{Ac}$  ( $T_{1/2}=9,9$  дн.) и продукт его распада  $^{213}\text{Bi}$  ( $T_{1/2}=46$  мин.). Клинические испытания подтверждают высокую эффективность и более низкую токсичность радиофармацевтических препаратов с этими радионуклидами, по сравнению с их аналогами, содержащими бета-эмиттеры. Поскольку связь радионуклида с таргетной биомолекулой обычно осуществляется посредством лиганда, к нему предъявляются жесткие требования. Он должен быстро связать радионуклид с образованием устойчивого комплекса. Наиболее часто применяемые лиганды -  $\text{H}_4\text{DOTA}$  и  $\text{H}_5\text{DTPA}$ . Комплексообразование с  $\text{H}_4\text{DOTA}$  в течение 5-30 минут требует повышенных температур, что усложняет процесс синтеза меченой биомолекулы. Ациклический лиганд  $\text{H}_5\text{DTPA}$  быстро связывает катионы при комнатной температуре, но образующиеся с ним комплексы оказываются неустойчивыми *in vitro* и *in vivo*. Диссертационная работа Матазовой Е.В. посвящена изучению комплексообразующих свойств нового лиганда  $\text{H}_4\text{BATA}$  по отношению к катионам  $\text{Ac}^{3+}$  и  $\text{Bi}^{3+}$  для использования в составе таргетных радиофармпрепаратов. Учитывая накопленный опыт подобных исследований на кафедре радиохимии химического факультета МГУ имени

М.В.Ломоносова, цель данной работы не только актуальна, но и реально достижима. При этом **задачи** данного исследования охватывали многие стадии разработки радиофармпрепарата: определение констант протонирования лиганда  $H_4BATA$ , определение констант устойчивости комплексов  $Ac^{3+}$  и  $Bi^{3+}$  с лигандом  $H_4BATA$  различными методами, разработка условий синтеза комплексов с радионуклидами  $Ac^{3+}$  и  $Bi^{3+}$  и исследование их устойчивости *in vitro* и *in vivo*.

**Научная новизна** диссертации состоит в следующем:

1. Впервые показано, что ацетатные 18-краун-6 эфиры, комбинируя в себе свойства известных макроциклических и ациклических лигандов, могут эффективно связывать катионы  $Bi^{3+}$  и  $Ac^{3+}$  для радиофармацевтического применения;
2. Показана кинетическая стабильность комплексных соединений нового бензоазакраун-лиганда  $H_4BATA$  с катионами  $Bi^{3+}$  и  $Ac^{3+}$ , определены константы устойчивости этих комплексов, показана высокая эффективность радиоактивного мечения  $H_4BATA$  радионуклидами висмута и актиния в «мягких» условиях ( $25^{\circ}C$ , 1-3 мин) и описаны предполагаемые структуры образующихся комплексов;
3. Со следовыми количествами (фмоль) комплекса определены константы устойчивости  $[AcDOTA]^{-}$  и  $[AcBATA]^{-}$ , что представляет особую ценность ввиду дефицита данных по константам устойчивости комплексов с  $Ac^{3+}$  в целом, и комплексов  $Ac^{3+}$  с лигандами для радиофармацевтического применения.

**Теоретическая и практическая значимость работы**

Структура макроцикла 18-краун-6 с ацетатными координирующими группами эффективно координирует крупные катионы  $Bi^{3+}$  и  $Ac^{3+}$  с образованием кинетически стабильных комплексов, что может быть использовано для разработки новых лигандов для связывания других крупных катионов металлов 6, 7 периодов. Высокая скорость образования инертных комплексов бензоазатетраацетата  $H_4BATA$  с катионами  $Bi^{3+}$  и  $Ac^{3+}$  может быть

использована для создания РФЛП на основе биомолекул, специфичных к рецепторам на поверхности раковых клеток.

### **Объем и структура работы**

Содержание диссертационной работы изложено на 110 страницах машинописного текста, иллюстрировано 30 рисунками и 10 таблицами. Список цитируемой литературы насчитывает 147 наименований. Работа состоит из введения, обзора литературы, экспериментальной части, результатов и их обсуждения в семи главах, выводов, списка литературы и приложений.

**Во введении** отмечена актуальность диссертационной работы, ее новизна, область практического применения, сформулированы цель и задачи исследования, перечислены положения, которые автор выносит на защиту, отмечен личный вклад автора, а также даны сведения относительно апробации работы и публикаций.

**В первой главе (обзор литературы)** рассмотрены современные радиофармпрепараты терапевтического назначения, в том числе используемые для таргетной альфа-терапии, приведена информация об основных лигандах, используемых или исследуемых с целью их применения для получения радиофармпрепаратов, а также критически рассмотрены вопросы детального физико-химического исследования процесса комплексообразования, в том числе методам, которые используются для определения констант устойчивости. На основании проведенного литературного обзора сформулированы актуальные задачи диссертационной работы по детальному исследованию комплексообразующих свойств нового лиганда  $\text{H}_4\text{VATA}$  по отношению к катионам  $\text{As}^{3+}$  и  $\text{Bi}^{3+}$  для использования при синтезе новых таргетных радиофармпрепаратов. Литературный обзор написан лаконично и логично, он дает достаточно сведений для понимания предмета работы.

**Вторая глава (экспериментальная часть)** содержит описание методик определения констант устойчивости комплексных соединений висмута,

актиния и лантана с исследуемым лигандом. Матазовой Е.В. успешно освоены и применены на практике как современные методы анализа (гамма-спектрометрия, потенциометрическое титрование, спектроскопия в УФ-диапазоне и т.д.), так и методики по исследованию кинетики диссоциации комплексного соединения висмута с бензоазакраун-лигандом, определению кинетической стабильности исследуемых комплексных соединений *in vitro* и условия исследования распределения в организме мышей. Стоит отметить, что применение комплекса современных физико-химических методов придает исследованию необходимую информативность и обеспечивает высокий уровень достоверности, позволяя с доверием отнестись к полученным результатам.

Раздел «Обсуждение результатов» включает в себя семь глав.

**В третьей главе** представлены результаты по определению констант протонирования лиганда  $H_4BATA$  методом потенциометрического титрования и проведено сравнение полученных данных с константами протонирования лиганда  $H_4DOTA$ .

**В четвертой главе** приведены результаты определения констант устойчивости комплексов  $Bi^{3+}$ ,  $La^{3+}$  и  $Ac^{3+}$  с лигандами  $H_4BATA$  и  $H_4DOTA$  с помощью потенциометрического титрования и жидкость-жидкостной экстракции. Особую ценность представляют константы устойчивости  $[AcDOTA]^-$  и  $[AcBATA]^-$ . В данной главе диссертации также приведено обсуждение факторов, влияющих на значение констант устойчивости комплексов.

**В пятой главе** описаны предполагаемые структуры комплексов  $Bi^{3+}$ ,  $La^{3+}$  и  $Ac^{3+}$  с  $H_4BATA$ . Моделирование геометрии комплексов проводилось путем оптимизации геометрии в программе ORCA методом теории функционала плотности (DFT). Изучение структурных особенностей комплексов обосновывается тем, что координационное окружение может играть важную роль в устойчивости комплекса к перехелатированию центрального атома.

**В шестой главе** приведены результаты определения условий образования комплексов  $\text{Vi}^{3+}$  и  $\text{Ac}^{3+}$  с  $\text{H}_4\text{BATA}$  и их радиохимической чистоты. Зависимость степени связывания радионуклидов от концентрации лиганда изучена с помощью тонкослойной хроматографии. Особый интерес представляют данные по сравнению эффективности связывания  $\text{Ac}^{3+}$  лигандами  $\text{H}_4\text{BATA}$  и  $\text{H}_4\text{DOTA}$  в связи с дефицитом этих данных в литературе.

**В седьмой главе** проводится сравнение скорости образования и диссоциации комплекса  $\text{Vi}^{3+}$  с  $\text{H}_4\text{BATA}$  с другими типовыми комплексами, так как кинетическая инертность комплекса играет решающее значение при создании радиофармпрепарата. На основании данных по кинетике диссоциации предложен механизм протон-зависимой диссоциации комплекса  $\text{Vi}^{3+}$  с  $\text{H}_4\text{BATA}$  в диапазоне концентраций  $\text{H}^+$  0,01-0,30 М.

**В восьмой главе** данной работы обсуждаются результаты исследования устойчивости комплексов  $\text{H}_4\text{BATA}$  с  $\text{Vi}^{3+}$  и  $\text{Ac}^{3+}$  в среде конкурентных катионов и в сыворотке крови методом тонкослойной хроматографии. Изучаемые комплексы автор сравнивает с комплексами  $\text{H}_4\text{DOTA}$  – одним из наиболее применяемых азотосодержащим макроциклическим лигандом. Приведенные результаты свидетельствуют о стабильности полученных комплексов, особенно с  $\text{Ac}^{3+}$ . Стабильность автор объясняет включением  $\text{Ac}^{3+}$  внутрь макроцикла и таким образом экранированием катиона от конкурирующих агентов. Поскольку комплексы с  $\text{H}_4\text{BATA}$  продемонстрировали высокую инертность *in vitro* автор в следующей главе оценил их кинетическую инертность *in vivo*.

**В девятой главе** представлены данные по биораспределению комплексов  $\text{Vi}^{3+}$  и  $\text{Ac}^{3+}$  с  $\text{H}_4\text{BATA}$  в организме здоровых мышей. Автор провел сравнение распределения комплексов и незакомплексованного радионуклида по ключевым органам и тканям. Кроме того, было проведено сравнение устойчивости комплексов  $\text{Vi}^{3+}$  и  $\text{Ac}^{3+}$  с  $\text{H}_4\text{BATA}$  и другими лигандами. Комплекс  $[\text{}^{225}\text{Ac}]\text{AcBATA}^-$  оказался так же высоко стабилен, как и комплексы

с другими макроциклическими лигандами и практически полностью выводился из организма через 6 часов.

**Выводы** отражают существо данной работы, в полной мере обоснованы и логичным образом вытекают из представленных экспериментальных результатов.

**Достоверность** и обоснованность научных положений, результатов и выводов обеспечена использованием современного сертифицированного оборудования, применением в работе современных методов физико-химического анализа и апробацией основных результатов работы на большом числе российских и международных конференций.

Автореферат диссертации полностью соответствует тексту диссертационной работы и дает полное представление о ее содержании. По материалам диссертационной работы опубликовано 10 печатных работ, в том числе 4 статьи, опубликованные в международных рецензируемых научных изданиях, индексируемых международными базами данных (RSCI, Web of Science, Scopus), а также 6 тезисов докладов на российских и международных научных конференциях.

В целом диссертация Матазовой Е.В. представляет собой законченное научное исследование, выполненное по актуальной теме, в результате которого получены новые данные. Однако существует ряд **вопросов и замечаний**:

1. Результаты, представленные на рис.8, недостаточно полно описаны в тексте диссертации, что делает затруднительным понимание зависимостей, представленных на рисунке.
2. В пятой главе обсуждения результатов проведено сравнение скорости образования и диссоциации комплекса  $Vi^{3+}$  с  $H_4BATA$  с другими типовыми комплексами методом УФ-спектроскопии. На основании данных по кинетике диссоциации предложен механизм протон-зависимой диссоциации комплекса  $Vi^{3+}$  с  $H_4BATA$  в диапазоне концентраций  $H^+$  0,01-0,30. Поскольку в работе также исследуются

комплексы  $\text{La}^{3+}$  и  $\text{Ac}^{3+}$  с  $\text{H}_4\text{ВАГА}$  то возникает вопрос, почему для них не были получены аналогичные данные?

3. На рис.12 и 18 представлены диаграммы распределения форм комплекса  $\text{Vi}^{3+}$  с  $\text{H}_4\text{ВАГА}$  в зависимости от pH в присутствии (рис.12) и отсутствии (рис.18) хлорид-ионов, полученная с использованием констант устойчивости, полученных методом потенциометрического титрования. Из текста диссертации не совсем понятна роль добавления избытка  $\text{Cl}^-$  - ионов при титровании (рис.12).

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 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:

Кандидат химических наук (02.00.05 – электрохимия),  
Старший научный сотрудник лаборатории радиоизотопного комплекса  
Федерального государственного бюджетного учреждения науки  
Институт ядерных исследований Российской академии наук (ИЯИ РАН)

Лапшина Елена Владимировна



07.11.2023