

ОТЗЫВ

Официального оппонента доктора химических наук Сухорукова Алексея Юрьевича на диссертационную работу Щукиной Анны Алексеевны на тему: «Разработка новых пиридин-содержащих макроциклических и ациклических комплексонов как компонентов радиофармпрепаратов», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 – Органическая химия

Актуальность работы

Одной из важнейших областей приложения координационных соединений является ядерная медицина – диагностика и терапия онкологических заболеваний радиофармпрепаратами. В этой области активное применение находят комплексы макроциклического хелатора DOTA и ациклического ДТРА, а также их модифицированных аналогов. Природа хелатирующего лиганда имеет ключевое значение для создания эффективных радиофармпрепаратов на основе комплексов радионуклидов. Хелатор должен обеспечивать быстрое, прочное и селективное связывание с выбранным радионуклидом, образуя водорастворимый, кинетически стабильный в физиологических средах комплекс. Для таргетного радиофармпрепарата необходимо иметь возможность ковалентно связывать комплекс радионуклида с биомолекулой, обеспечивающей направленную доставку активного компонента в опухолевые клетки. Поэтому важной задачей является разработка лигандов, содержащих дополнительные группы для конъюгации хелатора и молекулы-вектора. По той причине, дизайн новых эффективных и синтетически доступных хелаторов имеет принципиальное значение для развития ядерной медицины. В этой актуальной области и выполнено диссертационное исследование Щукиной Анны Алексеевны, целью которого стали синтез и исследование координационных свойств новых пиридин-содержащих ациклических и макроциклических хелаторов.

Структура работы и основные результаты

Диссертация Щукиной А. А. построена традиционным образом и состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной

части, выводов, списка цитируемой литературы (включает 177 источников) и списка публикаций по работе. Материал диссертационной работы изложен на 252 страницах.

Во введении обоснованы актуальность темы исследования и степень ее разработанности, сформулированы цель и задачи работы, аргументирована ее научная новизна, теоретическая и практическая значимость, сформулированы основные положения, выносимые на защиту. Литературный обзор состоит из трех смысловых частей. Первый раздел посвящен рассмотрению известных подходов к синтезу ациклических комплексонов с различными хелатирующими группами. Во втором разделе описано исследование комплексообразования хелаторов с катионами радионуклидов для оценки их возможности применения в качестве компонентов радиофармпрепаратов. Третий раздел посвящен обсуждению структур и свойств бифункциональных хелаторов, методов их конъюгации с векторными молекулами. Отдельно рассмотрены используемые в клинической практике радиофармпрепараты на основе комплексов макроциклических и ациклических лигандов с радионуклидами. Из литературного обзора становится понятным текущее состояние исследований и проблематика в области диссертационной работы.

В главе обсуждение результатов изложены и проанализированы собственные исследования диссертанта. В первой части обсуждается дизайн и разработка методов синтеза целевых пиридин-содержащих ациклических и макроциклических комплексонов на основе полиаминов, а также бифункциональных комплексонов. Основным результатом этих исследований стала разработка методологии введения комбинаций различных хелатирующих групп (пиридинных, ацетатных, фосфонатных, сукцинаматных, ацетамидных) в матрицу ациклического полиамина. Интересной и перспективной разработкой диссертанта стал новый метод защиты первичных амино-групп в полиаминах за счет их макроциклизации в амидные пиридин-содержащие азакраун-соединения под действием производных 2,6-пиридиндикарбоновой кислоты.

Вторая часть обсуждения результатов посвящена исследованиям комплексообразующих свойств полученных лигандов с такими катионами металлов как Ga^{3+} , Y^{3+} , Bi^{3+} , Ni^{2+} , Cu^{2+} , Zn^{2+} и Pb^{2+} . Диссертантом установлена

состав и структура образующихся комплексов, измерены константы их устойчивости, проанализирована их кинетическая устойчивость в биологических жидкостях в зависимости от структуры лиганда и координационных характеристик металла. Проведенный комплексный анализ позволил оценить перспективность полученных лигандов для потенциального применения в качестве радифармпрепаратов.

Наконец, в третьей части обсуждения результатов описана ковалентная иммобилизация специально полученного бифункционального хелатора на поверхности наночастиц диоксида церия и гексаферрита стронция, покрытого диоксидом кремния. Показана устойчивость комплекса полученного наноконъюгата с Vl^{3+} в физиологических средах.

В экспериментальной части описаны методики синтеза, приведены необходимые спектральные, физико-химические характеристики полученных лигандов, подтверждающие их структуру и чистоту, а также дано описание экспериментов по характеристике полученных комплексов методами ЯМР, масс-спектрометрии в электроспрее (ESI-MS) и матрице (MALDI), потенциометрического титрования, ВЭЖХ.

В разделе выводы сформулированы основные результаты диссертационной работы, полученные на основе интерпретации проведенных экспериментов. Они выглядят логичными и обоснованными.

Научная новизна

Научная новизна исследования заключается в разработке методологии получения пиридин-содержащих лигандов на базе ациклических и макроциклических полиаминов и выявлении закономерностей их комплексообразования с ионами металлов. В частности, разработаны методы последовательного введения различных комбинаций хелатирующих групп (пиридинных, ацетатных, фосфонатных, сукцинаматных, ацетамидных) в структуру ациклических полиаминов. Показано, что макроциклизация полиаминов в амидные пиридин-содержащие азакраун-соединения с помощью производных 2,6-пиридиндикарбоной кислоты может служить удобным методом защиты первичных амино-групп. Продемонстрирована возможность получения конъюгатов

полученных хелаторов с наночастицами за счет введения дополнительной карбоксильной группы в положение С-4 пиридинового кольца. Изучены координационные свойства полученных новых лигандов с ионами различных металлов, выявлены интересные закономерности комплексообразования.

Разработанные синтетические решения и полученные данные о комплексообразовании могут в дальнейшем послужить основой для создания новых эффективных хелаторов и потенциальных радиофармпрепаратов.

Практическая значимость

Практическая ценность разработанных схем синтеза заключается в том, что с их помощью может быть получен широкий круг ациклических и макроциклических полиаминных лигандов, “декорированных” различными хелатирующими группами. В частности, диссертантом получен ряд новых хелаторов и оценены их комплексообразующие свойства в отношении актуальных для радифармакологического применения ионов металлов. Выявлены пиридин-содержащие хелаторы, образующие устойчивые комплексы *in vitro* с Ga^{3+} , Y^{3+} и Bi^{3+} , перспективные для использования в ядерной медицине. Кроме того, получены наноматериалы, представляющие собой биоконъюгаты гексаферрита стронция с бифункциональными пиридин-содержащими лигандами, перспективные в качестве новой платформы для создания комбинированных радиофармпрепаратов.

Достоверность полученных результатов

Представленные в работе Щукиной А. А. положения и выводы обоснованы, подтверждены соответствующим экспериментальным материалом и не вызывают сомнений. Для синтезированных новых лигандов получен необходимый набор анализов, подтверждающих их идентичность и химическую чистоту. Строение и состав полученных металлокомплексов установлены с помощью широкого набора физико-химических методов, в ряде случаев структура подтверждена с помощью РСА. Вся экспериментальная работа выполнена на профессиональном уровне, интерпретация полученных данных проведена корректно. По материалам диссертации опубликовано 9 статей (7 – в отечественных и иностранных научных изданиях, рекомендованных ВАК, 2 – в журнале, включенном в РИНЦ) и 14

тезисов докладов. Печатные работы и автореферат в полной мере отражают содержание диссертации.

Замечания

1) Хелаторы на основе функционализированных ациклических и макроциклических полиаминов могут образовывать комплексы с широким кругом ионов металлов. Оценивалась ли селективность полученных лигандов в отношении более широкого круга катионов d-металлов?

2) Кинетическая стабильность комплексов оценивалась технически довольно сложным методом – по потере радиоактивного изотопа в сыворотке. Есть ли способы более простой оценки и сравнения кинетической стабильности комплексов, например, путем измерения скорости переноса металла на какой-либо стандартный хелатор или скорости обмена на другой ион металла?

3) Ряд комплексов не только охарактеризован в растворе, но и выделен в индивидуальном состоянии (по крайней мере, те, которые охарактеризованы РСА). Однако, в экспериментальной части для них не приведены препаративные методики синтеза, выходы, а также описание спектральных характеристик.

4) Для ряда синтезированных комплексов выполнен РСА, однако в экспериментальной части не приведены соответствующие кристаллографические параметры или хотя бы CCDC номера, по которым можно получить доступ к этим данным.

5) В обсуждении результатов для интерпретация структуры некоторых из полученных комплексов привлекаются квантово-химические (DFT) расчеты. Однако, не приведены детали этих расчетов, например использованные методы/базисы, использованные программные пакеты, зарядовые и спиновые состояния моделируемых структур и т.п.

6) В работе имеются опечатки, некорректные и неудачные выражения, например “образовывался некоторый продукт метилового эфира” (стр. 17); “электрофильность вторичной аминогруппы выше, чем у кислорода в 8-гидроксихинолине”; ошибка в структуре 53 на Схеме 26 (стр. 30); “пришить к

биомолекуле” (стр. 36); продукт 53 должен быть гидрохлоридом исходя из условий на Схеме 14 (стр. 72); “содержание радиоактивности” (стр. 124).

Высказанные замечания и вопросы не влияют на общее положительное впечатление от работы и не затрагивают ее положения и выводы.

Заключение

На основании проведенного анализа можно заключить, что диссертационная работа отвечает всем требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, и критериям, изложенным в п.п. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 в действующей редакции, а ее автор – Щукина Анна Алексеевна – заслуживает присуждения ей ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 – Органическая химия.

Официальный оппонент:

Сухоруков Алексей Юрьевич, доктор химических наук по специальности 02.00.03 органическая химия, профессор по специальности органическая химия, ведущий научный сотрудник, заведующий лабораторией Органических и металл-органических азот-кислородных систем Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук.

Адрес: 119991, Москва, Ленинский проспект, д. 47

Телефон: 8 (499) 135-53-29

Электронный адрес: sukhorukov@ioc.ac.ru

Дата «31» мая 2024 г.

Доктор химических наук, профессор
ведущий научный сотрудник



Сухоруков А.Ю.

Подпись д.х.н. Сухорукова А.Ю. заверяю:

Ученый секретарь ИОХ РАН



Коршевец И. К.