

ОТЗЫВ

Официального оппонента доктора химических наук Чернышевой Марии Григорьевны 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. Разработка новых хелатирующих агентов для катионов радионуклидов остается актуальным направлением на протяжении последних лет. В области ядерной медицины комплексные соединения лигандов с радионуклидами используются в качестве фрагментов радиофармпрепаратов для лечения и диагностики онкологических заболеваний. Среди лигандов выделяют два основных класса – это макроциклические и ациклические соединения. Наиболее используемыми хелаторами для радионуклидов на данный момент являются производные макроциклического комплексона DOTA и ациклического ДТРА, которые уже применяются в клинической практике в составе радиофармпрепаратов. Однако число разработанных радиофармпрепаратов немногочисленно и имеется потребность в разработке новых комплексонов для радионуклидов. Кроме того важной задачей является разработка бифункциональных производных хелаторов для возможности конъюгации хелатора и молекулы-вектора, что зачастую требует разработки нового многостадийного метода синтеза.

Структура работы и основные результаты. Диссертация Щукиной А.А. построена традиционным образом и состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, приложения и списка литературы, включающего 177 наименований. Материал работы изложен на 252 страницах.

Во *введении* обосновывается актуальность темы, цели и задачи исследования, научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, сформулированы основные положения, выносимые на защиту.

Литературный обзор состоит из трех разделов: в первом разделе подробно описаны подходы к синтезу ациклических лигандов – рассмотрено получение как гибких

лигандов на основе полиаминов, так и лигандов, включающих в состав жесткий циклогексановый или пиридиновый фрагмент. Вторая часть литературного обзора посвящена рассмотрению комплексообразующих свойств хелаторов, приведены константы устойчивости комплексов. В третьей части рассмотрены бифункциональные производные хелаторов, а также применяемые в настоящее время радиофармпрепараты на основе комплексов радионуклидов.

Глава *обсуждение результатов* состоит из трех разделов. В первом разделе описано получение азамacroциклических комплексонов, содержащих амидопиридиновый фрагмент. Приведен разработанный впервые оригинальный метод синтеза полиаминных ациклических хелаторов с использованием защиты терминальных аминогрупп путем реакции макроциклизации. Получены хелаторы, включающие жесткий пиридиновый фрагмент, а также два бифункциональных хелатора макроциклического и ациклического строения, содержащие карбоксильную функциональную группу. Во втором разделе подробно рассмотрены комплексообразующие свойства синтезированных хелаторов с Ga^{3+} , Y^{3+} , Bi^{3+} , Ni^{2+} , Cu^{2+} , Zn^{2+} и Pb^{2+} с использованием таких методов физико-химического анализа, как 1H -ЯМР-спектроскопия, масс-спектрометрия, потенциометрическое титрование, РСА, DFT-расчеты, ВЭЖХ, исследования *in vitro*. Проведено сравнение между макроциклическими и ациклическими хелаторами, сделаны выводы об устойчивости комплексов. В третьем разделе приведены конъюгаты бифункционального макроциклического хелатора с наночастицами диоксида церия и гексаферрита стронция.

В *экспериментальной части* описаны методики синтеза, приведены необходимые физико-химические характеристики полученных продуктов, а также описаны методики исследования комплексообразования методами 1H -ЯМР-спектроскопии, масс-спектрометрии и ВЭЖХ.

Научная новизна состоит в: 1) синтезе неописанных ранее ациклических полиаминных и пиридинсодержащих хелаторов и макроциклических хелаторов на основе азраун-эфиров, а также разработке нового метода введения комбинированных хелатирующих групп в структуру ациклических полиаминных лигандов; 2) исследовании комплексообразующих свойств полученных лигандов с катионами Ga^{3+} , Y^{3+} , Bi^{3+} , Ni^{2+} , Cu^{2+} , Zn^{2+} и Pb^{2+} ; 3) изучении кинетической инертности синтезированных комплексов ацетатных и пиколинатных лигандов *in vitro* и зависимости устойчивости комплексов в

биологической среде от их структуры; 4) создании бифункциональных производных макроциклических хелаторов, которые были конъюгированы с наночастицами.

Практическая значимость связана с определением хелаторов с включением пиридинового фрагмента, образующих устойчивые комплексы *in vitro* с Ga^{3+} , Y^{3+} , Bi^{3+} , перспективными для использования в составе радиофармпрепаратов.

Достоверность полученных результатов. Диссертационная работа Щукиной А.А. представляет собой исследование, выполненное на самом современном экспериментальном и теоретическом уровне. Для органических продуктов получен необходимый набор анализов, подтверждающий их идентичность и химическую чистоту. Структура комплексов подтверждена с помощью РСА, 1H -ЯМР-спектроскопии и DFT-расчетов. Автореферат диссертации и научные публикации отражают содержание работы.

Замечания. Вместе с тем по работе имеется ряд вопросов и замечаний:

1. В разделе «Обсуждение результатов» на схемах синтеза приведены выходы продуктов реакции, из текста диссертации не понятно, сколько раз повторяли данный синтез.

2. Стр. 67 «При гидролизе полученных этиловых эфиров 33 и 34 при кипячении в 4М HCl не удалось выделить чистые продукты». Для полученных соединений приведены только выходы в реакции, не понятно, как определялась химическая чистота и сколько она составляла.

3. Стр.77 «Кроме того, для макроциклического лиганда 18, помимо комплекса 1:1, наблюдался медный комплекс со стехиометрическим соотношением металл-лиганд 2:1» приведено экспериментальное доказательство такого комплекса, однако при определении констант устойчивости он не рассматривался. На стр.79 существование таких комплексов с катионами меди подтверждается с помощью программы SpecFit32, констант снова не приводится.

4. Стр.86. Каким образом доказывалось перехелатирование металла, а не «захват» всего комплекса белками сыворотки?

5. Комплексообразование синтезированных лигандов исследовано по отношению к широкому набору металлов. Однако не хватило раздела сравнения лигандов разного типа по отношению к одному металлу (например, медь).

6. Стр. 116. Перечислены факторы, определяющие возможность использования лигандов для создания РФП. Среди них цитотоксичность и радиационная устойчивость. Была ли проведена такая проверка синтезированных лигандов?

7. Что такое процент радиоактивного мечения?

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:

Доцент Химического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова» доктор химических наук по специальности 02.00.14 радиохимия Чернышева Мария Григорьевна.

 /Чернышева М.Г./

Адрес: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова» 119991, Москва, Ленинские горы, дом 1, строение 3, ГСП-1, МГУ, химический факультет

Телефон: +7(495)939-4793

Электронный адрес: chernysheva@radio.chem.msu.ru

Дата «29» мая 2024 г.

Подпись д.х.н. Чернышевой М.Г. заверяю

М.П.



Паланская В.