

В диссертационный совет Д 501.001.42 по химическим наукам при Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»

### ОТЗЫВ

Официального оппонента Красиковой Раисы Николаевны на диссертационную работу

#### ЕГОРОВОЙ БАЙИРТЫ ВЛАДИМИРОВНЫ

#### «Комплексообразование $As^{3+}$ , $Eu^{3+}$ , $Lu^{3+}$ , $Y^{3+}$ , $Bi^{3+}$ , $Cu^{2+}$ , $Pb^{2+}$ пиридин- и фенил-содержащими азакраун-эфирами»

на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.14 «Радиохимия»

В настоящее время одним из наиболее эффективных методов лечения онкологических заболеваний является радиотерапия с использованием радиофармацевтических препаратов (РФП), в состав которых входят изотопы металлов с различными типами распада (альфа- и бета-минус излучатели, Оже эмиттеры). Эффективность использования этого метода в клинической практике обусловлена прежде всего доступностью изотопов, а также возможностью получения РФП с высокой метаболической стабильностью, минимальной потерей радиоактивной метки, радиационной устойчивостью. Немаловажным является и доступность быстрых и эффективных методов синтеза РФП, легко реализуемых в условиях клиники. Введение изотопов металлов основано на связывании (инкорпорировании) радионуклида бифункциональным хелатирующим агентом (БХА), способным в свою очередь образовывать ковалентные связи с различными биомолекулами (векторами), с высокой специфичностью и селективностью к определенным мишеням. Этот простой и удобный метод синтеза обеспечивает доступ к широкому кругу РФП - меченых пептидов, протеинов, интактных моноклональных антител (mAB) и их фрагментов (fAB) и других.

В оптимальном варианте хелатор должен образовывать комплексы с высокой термодинамической и/или кинетической устойчивостью, поэтому при выборе БХА важны их структура, липофильность, заряд и другие параметры, подробно рассмотренные в диссертационной работе Б.В. Егоровой. Поиск новых хелатирующих агентов, удовлетворяющих этим требованиям, несомненно, является *актуальной задачей* радиохимии и ядерной медицины.

В работе поставлена задача создания нового класса БХА на основе систематического исследования процессов комплексообразования различных металлов ( $As^{3+}$ ,  $Eu^{3+}$ ,  $Lu^{3+}$ ,  $Y^{3+}$ ,  $Bi^{3+}$ ,  $Cu^{2+}$ ,  $Pb^{2+}$ ) пиридин- и фенил-содержащими азакраун-эфирами. Выбор именно этих металлов в качестве объектов исследования основан на подробном рассмотрении их ядерно-физических характеристик и перспективности использования в радиотерапии опухолей или паллиативной терапии, приведенном в первой главе обзора литературы. Изучение такого типа азакраун эфиров в применении к поставленной задаче проводится впервые, и



научная новизна работы не вызывает сомнений, равно как и полученные автором результаты. Автором проведено систематическое исследование комплексообразования арил-содержащих азакраун эфиров с трёх- и двухвалентными катионами металлов, в результате которого впервые показана взаимосвязь структуры азакраун эфира и наличия карбоксильных групп и устойчивости образующегося комплекса - основного критерия применимости этого класса соединений в качестве БХА для радиоизотопов.

Наряду с теоретической важностью полученных результатов и изученных закономерностей с точки зрения радиохимии, работа имеет несомненную *практическую значимость*. Предложенные автором БХА на основе азакраун эфиров могут найти практическое применение в ядерной медицине при создании радиотерапевтических агентов для радиотерапии и радиоиммунотерапии. На это указывают данные сравнительных исследований характеристик полученных новых комплексов с традиционно используемыми БХА на основе ДОТА или ДТРА. Кроме того, в экспериментах при гамма-облучении в дозах, приближенным к условиям радиотерапии, продемонстрирована радиационная стойкость наиболее перспективных БХА на основе азакраун эфиров.

Рецензируемая работа состоит из введения, трёх глав обзора литературы, экспериментальной части, шести глав результатов и их обсуждения, выводов, списка литературы, включающего 202 ссылки, и приложения.

Обзор литературы охватывает весь круг проблем, затронутых в диссертационной работе. Впечатляет глава 1, где в сжатой, но очень информативной форме ядерно-физические характеристики изотопов металлов рассмотрены с точки зрения эффективности их применения в радиотерапии и возможности одновременной визуализации процессов накопления радиоактивной метки в опухоли или другой мишени методом ОФЭКТ. Во второй главе обзора литературы Егоровой Б.В. проанализированы преимущества и ограничения различных классов БХА, а также рассмотрены соответствующие РФП для радиотерапии или радиоиммунотерапии опухолей и костных метастаз. В качестве небольшого замечания можно указать, что автором не рассмотрены новейшие разработки в области агентов, специфичных к простато-специфическому мембранному антигену (ПСМА) (prostate specific membrane antigen, PSMA). В ПЭТ диагностике рака предстательной железы (РПЖ) интенсивно используется  $^{68}\text{Ga}$ -Glu-urea-Lys(Ahx)-NBED-CC ( $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 или  $^{68}\text{Ga}$ -DKFZ-11), разработанный в 2012 г. группой ученых из Heidelberg, Германия (хелатор NBED-CC: N,N'-bis[2-hydroxy-5-(carboxyethyl)-benzyl]ethylenediamine-N,N'-diacetic acid). Уже в 2015 г. в рамках концепции тераностики получен соответствующий радиотерапевтический агент на основе лютеция-177,  $^{177}\text{Lu}$ -DKFZ-11, применяемый в лечении пациентов с метастазирующей формой РПЖ. Именно с данным РФП напрямую связывают успех радиотерапевтического лечения пациентов с раком предстательной железы. Видимо, автору известно о существовании подобных РФП, т.к. на стр. 7 он пишет: «Так, для лечения рака простаты используют естественный протеин, специфичный к мембранам клеток рака простаты, меченый  $^{68}\text{Ga}$ ». Однако, галлий-68 является диагностическим радионуклидом, и РФП на его основе не могут применяться для радиотерапии.

В экспериментальной части Егоровой Б.В. использованы различные методы исследования, выбор которых отражает самый современный уровень науки в данной области. Получено и обработано огромное количество новых данных физико-химических исследований. При исследовании реакций комплексообразования  $\text{As}^{3+}$ ,  $\text{Eu}^{3+}$ ,  $\text{Lu}^{3+}$ ,  $\text{Y}^{3+}$ ,  $\text{Bi}^{3+}$ ,  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Pb}^{2+}$  с новыми азакраун эфирами использованы



классические методы потенциметрического титрования, а также метод радиоактивных индикаторов, позволяющий определять концентрации катионов радиоактивных металлов в растворах ( $^{90}\text{Y}$ ,  $^{207}\text{Bi}$ ,  $^{152}\text{Eu}$ ,  $^{225}\text{Ac}$  по его дочерним нуклидам  $^{221}\text{Fr}$  и  $^{213}\text{Bi}$ ) с помощью гамма-спектрометрии или жидкостно-сцинтилляционной спектрометрии.

Для исследования структуры комплексных соединений применялись самые современные методы, включая лазерную флуоресценцию с временным разрешением (TRLIFS), спектроскопию протяжённой тонкой структуры рентгеновского поглощения (EXAFS). С учётом рассчитанных с помощью TRLIFS 2 молекул воды были проведены квантово-химические расчёты, на основании которых сделаны выводы об определяющей роли карбонильных групп в устойчивости образующихся комплексов.

Огромным преимуществом БХА на основе азакраун эфиров, предлагаемых в рецензируемой диссертации, является простота их получения за очень короткое время (1 мин) без нагревания.

Однако, хотелось бы узнать об области возможного применения новых предлагаемых автором БХА: в составе каких РФП планируется их использование и в отношении каких мишеней? Для оценки токсичности автором использованы клеточные линии промиелоцитарного лейкоза HL-60 и лимфобластоидной лейкемии MOLT-4, а также нормальные лимфоциты здоровых доноров, однако обоснование такого выбора не приводится. Маловероятно, что этот выбор связан с дальнейшим применением РФП.

Рецензируемая диссертационная работа написана современным научным языком, читается с огромным интересом. Большинство данных проиллюстрировано графиками или таблицами, что способствует лучшему пониманию материала. Ясное и подробное изложение экспериментального материала, интерпретация полученных данных и выводы не вызывают вопросов.

В качестве небольших замечаний, не влияющих на оценку работы, можно указать:

- отсутствие описания процедур контроля химической чистоты исследуемых лигандов;

- при рассмотрении устойчивости комплексов в изотоническом растворе согласно таблице 3.7 уже в исходной точке наблюдается наличие свободного катиона  $\text{Eu}^{3+}$ , чем это объясняется?

- на стр. 22, рис 1.1., где приведена схема радиоактивного распада меди-64, отсутствует компонент позитронного распада;

- в ссылке 82 не указано название журнала;

В целом диссертационная работа Б.В. Егоровой отличается оригинальностью решений поставленной задачи, глубоким пониманием как радиохимических, так и физико-химических основ изучаемых процессов комплексообразования азакраун эфиров с катионами металлов, высоким уровнем проведения эксперимента и интерпретации данных. Возможность создания радиотерапевтических агентов на основе нового класса БХА указывает на практическую направленность исследований.

Диссертационная работа Егоровой Б.В. «Комплексообразование  $\text{Ac}^{3+}$ ,  $\text{Eu}^{3+}$ ,  $\text{Lu}^{3+}$ ,  $\text{Y}^{3+}$ ,  $\text{Bi}^{3+}$ ,  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Pb}^{2+}$  пиридин- и фенил-содержащими азакраун эфирами» выполнена на высоком и современном научном уровне, она является законченным научным исследованием и по актуальности, научной новизне, научно-практической значимости и достоверности результатов соответствует требованиям ВАК по "Положению о присуждении учёных степеней", утверждённому постановлением

Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. N 842, предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата наук.

Егорова Б.В. заслуживает присуждения искомой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.14 «Радиохимия».

Зав. лабораторией радиохимии  
Федерального государственного бюджетного  
учреждения науки Институт мозга человека<sup>1</sup>  
им. Н.П. Бехтеревой Российской академии наук,  
кандидат химических наук

Красикова Раиса  
Николаевна

*Крас*



Красикова Раиса Николаевна  
Адрес: ИМЧ РАН, ул. Ак. Павлова д.9,  
197376, Санкт-Петербург  
Тел: +7 812 670 09 52  
@mail: raisa@ihb.spb.ru

Подпись Красиковой Р.Н. удостоверяю

Зав. отделом кадров ИМЧ РАН Г.А. Чернышова

*25.12.2016*



### Сведения об оппоненте

по диссертационной работе **Егоровой Б.В.** на тему: «**Комплексообразование  $As^{3+}$ ,  $Eu^{3+}$ ,  $Lu^{3+}$ ,  $Y^{3+}$ ,  $Bi^{3+}$ ,  $Cu^{2+}$ ,  $Pb^{2+}$  пиридин- и фенил-содержащими азакраун-эфирами**» представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.14 – радиохимия

Фамилия Имя Отчество оппонента	Красикова Раиса Николаевна
Шифр и наименование специальностей, по которым защищена диссертация	02.00.14 «Радиохимия»
Ученая степень и отрасль науки	Кандидат химических наук
Ученое звание	нет
Полное наименование организации, являющейся основным местом работы оппонента	Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой Российской академии наук (ИМЧ РАН)
Занимаемая должность	Заведующая лабораторией радиохимии
Почтовый индекс, адрес	197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, дом 9
Телефон	+7 812 670 09 52
Адрес электронной почты	<a href="mailto:raisa@ihb.spb.ru">raisa@ihb.spb.ru</a>
Список основных публикаций официального оппонента по теме диссертации в рецензируемых научных изданиях за последние 5 лет (не более 15 публикаций)	<ol style="list-style-type: none"> <li><math>^{18}F</math>-ФДГ и другие меченые производные глюкозы для использования в радионуклидной диагностике онкологических заболеваний (обзор). Петриев В.М., Тищенко В.К., Красикова Р.Н. // Химико-фармацевтический журнал. 2016. Т. 50. № 4. С. 3-14;</li> <li>The next generation of positron emission tomography radiopharmaceuticals labeled with non-conventional radionuclides. Krasikova R.N., Aliev R.A., Kalmykov S.N. // Mend. Comm. 2016. V. 26. № 2. P. 85-94;</li> <li>Методы синтеза меченных фтором-18 ароматических аминокислот, радиотрейсеров для позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ). Орловская В.В., Федорова О.С., Красикова Р.Н. // Известия Академии наук, серия химическая. 2015. №. 7. С. 1519-1535;</li> <li>Новые меченные фтором_18 бензальдегиды для использования в синтезе радиофармпрепаратов для позитронной эмиссионной томографии. Орловская В.В., Федорова О.С., Студенцов Е.П., Головина А.А., Красикова Р.Н. // Известия Академии наук, серия химическая. 2016. № 2. С. 507-512;</li> <li>PET radiochemistry automation: state of the art and future trends in <math>^{18}F</math>-nucleophilic fluorination. Krasikova R.N. // Current Organic Chemistry. 2013. V. 17. № 19. С. 2097-2107;</li> <li>Экспериментальное исследование накопления 6-<math>^{18}F</math>фтор-3,4-L-дигидроксифенилаланина (6-<math>^{18}F</math>-L-</li> </ol>

	<p>FDOPA) в опухоли и абсцессе. Федорова О.С., Киреев М.В., Кузнецова О.Ф., Шатик С.В., Красикова Р.Н. // Лучевая диагностика и терапия. 2015. №, 4. Вып. 6. С. 23- 27;</p> <p>7. Асимметрический синтез меченного фтором-18 аналога L-трео-3,4-дигидроксибензилсерина (6-[<sup>18</sup>F]-L-FDOPS), радиотрейсера для визуализации транспортеров норэпинефрина методом позитронной эмиссионной томографии. Федорова О.С., Орловская В.В., Малеев В.И., Белоконь Ю.Н., Савельева Т.Ф., Chang C.W., Chen C.L., Liu R.S., Красикова Р.Н. // Известия Академии Наук, серия химическая. 2014. № 5. С. 1169-1177.</p> <p>8. The effect of reaction media and phase transfer catalyst on the fluorination yield and enantiomeric purity in asymmetric synthesis of O-(2'-[<sup>18</sup>F]Fluoroethyl)-l-Tyrosine ([<sup>18</sup>F]FET). Krasikova R., Orlovskaya V., Stepanova M., Fedorova O. // Current Organic Chemistry. 2013. V. 17. № 19. P. 2159-2163;</p> <p>9. Fluorine-18 labeling of three novel D-peptides by conjugation with N-succinimidyl-4-[<sup>18</sup>F]fluorobenzoate and preliminary examination by postmortem whole-hemisphere human brain autoradiography. Jahan M., Nag S., Krasikova R., Weber U., Muhs A., Pfeifer A., Spenger C., Willbold D., Gulyas B., Halldin C. // Nuclear Medicine and Biology. 2012. T. 39. С. 315-323;</p> <p>10. An efficient one-step radiosynthesis of [<sup>18</sup>F]FE-PE2I, a PET radioligand for imaging of dopamine transporters. Stepanov V., Krasikova R., Halldin C., Raus L., Loog O., Hiltunen J. // Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals. 2012. V. 55. № 6. С. 206-210.</p>
--	--

Официальный оппонент,  
заведующая лабораторией  
радиохимии Федерального  
государственного бюджетного  
учреждения науки Институт  
мозга человека  
им. Н.П. Бехтеревой  
Российской академии наук,  
к.х.н.

*Красикова Р.Н.*

Красикова Р.Н.

Подпись Р.Н. Красиковой  
заверяю

*Зав. отделом кадров ИИМЧ РАН*  
*Ф. 10.А. Чернышев(ва)*

«26» декабря 2016 г.



М.П.