

ОТЗЫВ
официального оппонента на диссертацию
доктора химических наук Алиева Рамиза Автандиловича
на тему: «Новые методы получения медицинских радиоизотопов
редкоземельных элементов» на соискание ученой степени
по специальности 1.4.13. Радиохимия

1. Актуальность темы диссертационного исследования

Повышение эффективности диагностики и лечения социально значимых заболеваний является одной из наиболее актуальных задач современной медицины. Хорошо известно, что эффективность лечения различных заболеваний онкологического профиля в значительной степени зависит от своевременной и точной их диагностики. В нашей стране подавляющее большинство больных онкологического профиля поступают в лечебные учреждения с запущенными формами патологического процесса (III--IV стадии). Решение проблемы ранней диагностики онкологических заболеваний в последние годы в значительной степени связывают с развитием технологий ядерной медицины, прежде всего позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ), позволяющей количественно оценивать состояние перфузии, метаболизма и рецепторного статуса различных органов и тканей, а также определять и своевременно выявлять функционально-морфологические нарушения, лежащие в основе развития опухолевого процесса. Установлено, что широкое применение достижений ядерной медицины позволяет определять и предупреждать многие болезни, в том числе онкологические заболевания, за 3-4 года до развития их тяжелых и запущенных форм. Специальные исследования, проведенные в США, Японии, развитых странах Европы и Австралии, показали, что широкое внедрение ПЭТ в клиническую практику помимо революционизирующего влияния на диагностический процесс, имеет важную экономическую составляющую. В частности, отмечено, что в указанных странах вложение одного доллара США в развитие национальной ядерной медицины позволяет сэкономить от 1,5 до 2,5 долларов других расходов на систему здравоохранения в целом. Это объясняется,

прежде всего, тем, что благодаря повышению эффективности диагностики, выявлению онкологических заболеваний на более ранних стадиях их развития и своевременному назначению адекватного лечения удастся существенно сократить расходы на лекарства, уменьшить продолжительность стационарного и амбулаторного лечения, улучшить прогноз, уменьшить инвалидизацию, снизить показатели нетрудоспособности и смертности населения. Перечисленные достоинства технологий ядерной медицины, подтвержденные обширным коллективным клиническим опытом, накопленным в ведущих центрах мира, обусловили бурное развитие радионуклидных технологий в последние годы. При этом доля радиофармпрепаратов для позитронно-эмиссионной томографии и однофотонной эмиссионной компьютерной томографии постоянно растет. Такие темпы развития ПЭТ в США обусловлены, в частности, тем, что более 500 медицинских страховых компаний страны включили этот вид услуг в свои программы медицинского страхования. Аналогичными темпами развивается ПЭТ в большинстве стран Европы и Азии.

Как известно, основными методами лечения пациентов со злокачественными опухолями в клинической практике по-прежнему остаются хирургическое воздействие и химиолучевое лечение. В последние несколько десятилетий был достигнут существенный прогресс в области изучения опухолей: исследованы механизмы трансформации клеток, сигнальные каскады, антигены, причины резистентности к терапевтическому воздействию, нестабильность генома и т.п. Накопленные фундаментальные знания позволили по-новому взглянуть на проблему диагностики и лечения онкологических заболеваний, что привело к созданию принципиально нового подхода – таргетной радионуклидной терапии. В ее основе лежит принцип использования высокоаффинных молекул (моноклональные антитела, фрагменты антител, пептиды и др.) в качестве переносчиков радиоактивных изотопов целенаправленно к опухолевой клетке. На сегодняшний день стало очевидно, что радиоиммунотерапия злокачественных опухолей имеет целый

ряд преимуществ перед другими видами системного лечения, к которым относят, прежде всего, селективную доставку цитотоксической дозы радиации к опухолевой клетке, длительное дозируемое воздействие излучения на опухоль и, прежде всего, минимизацию негативного воздействия на интактные окружающие ткани. При этом таргетная радионуклидная терапия является уникальной, многообещающей технологией персонализированного лечения целого ряда социально-значимых заболеваний, так как вещество-носитель, и радионуклид могут быть индивидуально подобраны для каждого конкретного пациента.

К настоящему времени в мире создано более 300 радиофармпрепаратов, меченных диагностическими и терапевтическими радионуклидами. Однако, клиническое применение нашло не более 50 препаратов. Это связано с серьезными трудностями технического, организационного и экономического характера, неизбежно возникающими при синтезе, сертификации, лицензировании и внедрении в практику новых диагностических и терапевтических радиофармацевтических лекарственных средств. Одной из основных задач при синтезе нового радиофармпрепарата является выбор соответствующего радионуклида. В последние годы большой интерес вызывает применение радиометаллов (радиоизотопы тербия, лютеция, скандия) для синтеза диагностических и терапевтических радиофармпрепаратов на основе таргетных молекул. К требованиям, которые предъявляются к идеальному терапевтическому радионуклиду относятся: высокий выход (для коммерческого использования), высокие радионуклидная чистота и удельная активность, доступность радиоизотопа, сравнительно короткий период полураспада (позволяет формировать высокую скорость поглощенной дозы для создания терапевтического эффекта), избирательное накопление и длительное удержание в зоне интереса, быстрый клиренс из окружающих здоровых органов и тканей, а также приемлемая радиохимия – возможность вступать в химические реакции с максимально большим числом органических соединений. Кроме того, для оценки распределения

радионуклида в организме с помощью метода сцинтиграфии необходимо, чтобы радиоизотоп обладал гамма-излучением с низкой энергией. Применение новых перспективных радионуклидов в клинической практике в нашей стране и во всем мире существенно сдерживается сложностями, связанными с их производством. Диссертационное исследование Р.А. Алиева направлено на разработку новых методов получения радиоизотопов редкоземельных элементов медицинского назначения, позволяющих решить эту проблему и обеспечить более широкое клиническое применение радионуклидных технологий, что в свою очередь увеличит эффективность диагностики и лечения социально значимых онкологических заболеваний. Поэтому научная новизна представленной диссертации и ее значимость для науки и практики не вызывают сомнений.

2. Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации их достоверность и новизна

Сформулированные в диссертации Р.А. Алиева научные положения, выводы и практические рекомендации основаны на непосредственных результатах проведенных автором исследований и подтверждены репрезентативным материалом диссертационного исследования. Цели и задачи, намеченные в начале работы, автором успешно выполнены. Для их достижения был проведен большой объем исследований, направленных на разработку методов получения и выделения радионуклидов медицинского назначения (^{47}Sc , $^{149,152,155,161}\text{Tb}$, ^{167}Tm , ^{177}Lu) из облученных мишеней в количествах достаточных для доклинических исследований.

Разработанные автором диссертационного исследования подходы повышают доступность важных и эффективных для тераностических технологий ядерной медицины радионуклидов. При этом предложенные методы получения ^{149}Tb , ^{152}Tb , ^{155}Tb , ^{149}Tb , ^{152}Tb , ^{155}Tb , ^{161}Tb , ^{47}Sc по соотношению нарабатываемого количества радионуклидов, чистоты продукта

и простоты реализации имеют заметное преимущество в сравнении с большинством описанных технологий. Это открывает путь к созданию нового поколения тераностических препаратов, превышающих по своей противоопухолевой эффективности применяемые сегодня таргетные радиофармацевтические лекарственные препараты, меченные бета-излучателями. Научная новизна диссертационного исследования заключается, прежде всего, в том, что в рамках данной работы созданы и апробированы новые методы получения перспективных тераностических радиоизотопов ^{149}Tb , ^{152}Tb , ^{149}Tb , ^{152}Tb , ^{155}Tb , ^{161}Tb , ^{47}Sc . Полученные в работе новые данные являются фундаментальной основой для создания полномасштабных технологий производства указанных медицинских радионуклидов, необходимых для синтеза широкого спектра таргетных радиофармацевтических лекарственных препаратов, направленных на диагностику и лечение социально значимых заболеваний, прежде всего онкологического профиля. Практическая значимость работы также не вызывает сомнений. В рамках своего диссертационного исследования Р.А. Алиевым был разработан лабораторный технологический регламент получения ^{161}Tb с возможностью получения радионуклида с активностью за одно облучение до 1 ГБк. При этом радиофармпрепараты, меченные ^{161}Tb , полученным на основе разработанного регламента, были эффективно использованы для экспериментальных исследований на животных в «ПИЯФ им. Б.П. Константинова- НИЦ «Курчатовский институт».

Все необходимые результаты исследования подробно отражены в тексте диссертации, представлены в виде таблиц, рисунков и схем.

Выводы диссертации объективны, сформулированы ясно, четко и целиком вытекают из результатов исследования, полностью соответствуют цели и задачам исследования. Автореферат и опубликованные труды соответствуют основному содержанию диссертации. Диссертация и автореферат достаточно хорошо выверены, имеются лишь отдельные

стилистические недочеты и единичные опечатки, в целом не влияющие на качество работы.

Принципиальных замечаний по работе нет. Диссертация безусловно заслуживает положительной оценки.

Содержание диссертации соответствует специальности 1.4.13. Радиохимия (химические науки), 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 на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова.

Таким образом, соискатель Алиев Рамиз Автандилович заслуживает присуждения ученой степени доктора химических наук по специальности 1.4.13. Радиохимия.

Официальный оппонент:

Заместитель директора ФГБУ «Российский научный центр радиологии имени академика
Министерства здравоохранения
доктор медицинских наук, д

А.А. Станжевский

06.12.2024