

**ОТЗЫВ официального оппонента**  
**на диссертацию на соискание ученой степени**  
**кандидата химических наук Замуруевой Любови Сергеевны**  
**на тему: «Комплексные соединения радионуклидов меди и свинца с**  
**азакраун эфирами»**  
**по специальности 1.4.13. – радиохимия**

Диссертация Замуруевой Любови Сергеевны посвящена теме поиска и характеристики подходящих хелаторов ионов меди и свинца, которые могли бы быть использованы для радионуклидной терапии злокачественных новообразований. Данная тема, безусловно, является актуальной, поскольку выбор хелаторов для таких перспективных радионуклидов как  $^{203}\text{Pb}$ ,  $^{212}\text{Pb}$  в настоящее время крайне ограничен. В качестве исследуемых новых хелаторов были использованы новые циклические азакраун эфиры, различные варианты которых синтезируются в последние годы в Институте элементоорганических соединений имени А. Н. Несмеянова. В проведенных Любовью Сергеевной исследованиях используется достаточно большой набор новых хелаторов, включающий 9 соединений, что, несомненно, придает фундаментальность и вес проделанной работе.

Диссертация Любови Сергеевны построена по традиционному принципу, состоит из введения, обзора литературы, описания экспериментальной части, результатов, совмещенных с их обсуждением, заключения, выводов и списка литературы.

Введение последовательно описывает изучаемую проблему и подводит к цели, а также к сформулированным для ее достижения задачам. Помимо этого, во введении формулируется новизна работы, которая по ее прочтению не вызывает сомнения, а также положения, выносимые на защиту, практическая и теоретическая значимость работы и другие формальные критерии, которые предъявляются к диссертационным работам.



Приведенный в работе большой экспериментальный материал в достаточной степени обосновывают положения, выносимые автором на защиту.

Обзор литературы фундаментально описывает потенциал радионуклидов меди и свинца для радионуклидной терапии онкологических заболеваний и достаточно велик по объему, суммарно более 30 страниц. Раздел хорошо иллюстрирован, что улучшает впечатление от проделанного анализа литературы. Обзор заканчивается отдельным небольшим подразделом, «Выводы из обзора литературы», в котором обобщаются имеющиеся к настоящему моменту научные данные. Этот подраздел также намечает направления будущей работы автора, и, в частности, обосновывает исследование комплексов исследуемых соединений с ионами радионуклидов свинца и меди. В перспективе это дает возможность облегчить как проведение доклинических и клинических исследований с примененными в работе хелаторами, так и последующее практическое применение.

Раздел «Экспериментальная часть» описывает широкий круг использованных автором методов, начиная от получения радионуклидов и теоретических расчетов структуры комплексов, до исследований на животных. Раздел демонстрирует значительный арсенал, подходящий для всестороннего анализа исследуемых соединений.

Раздел «Результаты и обсуждение» убедительно демонстрирует свойства комплексов набора циклических азакраун эфиров с терапевтически значимыми радионуклидами. Исследованы их образование, константы протонирования и устойчивости, а также стабильность в различных условиях, включая стабильность в биологических средах и распределение в организме лабораторных животных. Объем проведенных исследований, разнообразие подходов, использованных автором, сравнение с доступными в научной литературе данными свидетельствуют о новизне и достоверности полученных результатов, обоснованности положений, выносимых на защиту, научных выводов и рекомендаций диссертации. Особенно необходимо отметить обнаруженную высокую скорость образования исследуемых



комплексов и выявление среди них вариантов устойчивых *in vivo*. Быстрое образование устойчивых комплексов без нагрева существенно расширяет возможности создания терапевтических препаратов на их основе. Такие свойства хелатора позволяют использовать термолабильные системы направленной доставки, к которым относятся многие пептиды, антитела и конструкции с включением полипептидных компонентов.

Заключение адекватно описывает наиболее значимые из полученных результатов и возможность их использования для создания новых радиофармацевтических препаратов.

Список цитируемых литературных источников включает 127 работ и адекватно представляет современную научную литературу по теме исследования.

Содержание представленных Выводов соответствует полученным Любовью Сергеевной результатам.

Результаты диссертации опубликованы в 11 печатных работах, из них в 5 рецензируемых журналах и вклад автора в эти работы велик.

При чтении диссертационной работы Любови Сергеевны, как это всегда бывает для работ, описывающих новые интересные данные, возникает ряд вопросов, которые имеет смысл прояснить и часть из которых, возможно, потребуют дальнейших исследований:

1. Возможно ли соосаждение хелатора с радионуклидом вместе с белками при осаждении этанолом?
2. Устойчивы ли исследуемые комплексы хелаторов и радионуклидов в этаноле?
3. Насколько на результатах, представленных в таблицах, описывающих зависимость степени мечения комплексов меди и свинца от концентрации лиганда (таблицы 12 и 13), сказывается присутствие возможных конкурирующих ионов?



4. Насколько реальна возможность упоминаемого перехелатирования в организме и в биологических средах при избытке конкурирующих ионов?
5. Могут ли происходить метаболические изменения с исследуемыми хелаторами при достаточно при длительных экспериментах на животных? И, в связи с этим: есть ли какие-нибудь данные о проникновении подобных хелаторов в клетки, в частности, в клетки печени, которые опосредуют метаболизм введенных в организм ксенобиотиков?

Несмотря на высокий, в целом, уровень исследований, описания полученных результатов и их осмысления, диссертационная работа не лишена некоторых недостатков.

1. Не всегда приводимые автором формулировки являются достаточно четкими. В частности, на стр. 23 приводится: «Радионуклидная терапия пептидных рецепторов с использованием радиоактивно меченых аналогов соматостатина (SSA) является признанным методом лечения...». Понятно, что проводится терапия заболеваний, а не пептидных рецепторов.
2. В тексте встречаются лабораторные жаргонизмы: например, часто встречается выражение «blank»-эксперимент, чего в квалификационной работе следует избегать.

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 на соискание ученой степени кандидата наук,



на соискание ученой степени доктора наук Московского государственного университета имени М.В.Ломоносова.

Таким образом, соискатель Замуруева Любовь Сергеевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.13. – радиохимия.

Официальный оппонент:

доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник  
биологического факультета Федерального государственного бюджетного  
образовательного учреждения высшего образования «Московский  
государственный университет имени М.В.Ломоносова»

РОЗЕНКРАНЦ Андрей Александрович



*подпись*

01.09.2024 г.

Контактные данные:

тел.: +7(915) 196 5580, e-mail: arosenkranz@yandex.ru

Специальность, по которой официальным оппонентом  
защищена диссертация:

03.01.02 – Биофизика