

**ОТЗЫВ официального оппонента
на диссертацию на соискание ученой степени
кандидата химических наук Федотовой Анжелики Олеговны
на тему: «Комплексы Sc^{3+} , Y^{3+} , Tb^{3+} (Eu^{3+}) и Bi^{3+}
с конъюгатами коротких аналогов соматостатина для
диагностики и терапии онкологических заболеваний»
по специальности 1.4.13. – радиохимия.**

Диссертация Анжелики Олеговны Федотовой посвящена актуальной теме создания и характеристики новых радиофармацевтических препаратов (РФП) для диагностики и лечения онкологических заболеваний. Среди огромного количества возможных направлений такого рода исследований автор выбрала тему, относящуюся к рецепторам соматостатина, повышенная экспрессия которых, особенно рецепторов 2-го типа, характерна для целого ряда нейроэндокринных опухолей. Среди них – тяжело поддающиеся лечению опухоли поджелудочной железы и желудочно-кишечного тракта. Необходимо отметить, что именно к этому направлению привлечено наибольшее внимание в области разработки средств для радионуклидной диагностики и терапии. И именно в этой области достигнуто наибольшее продвижение в практическую медицину. Тем не менее, несмотря на очевидные успехи в создании специфических РФП для рецепторов соматостатина, проблема в целом еще далека от решения. К примеру, только от опухолей поджелудочной железы в стране ежегодно умирает 20 тысяч человек, а летальность этого заболевания по миру около 94%. Поэтому создание подходящих для медицины меченых аналогов соматостатина, **безусловно, является актуальной темой.**

Диссертация Анжелики Олеговны состоит из введения, 8 глав, одна из которых посвящена обзору литературы, одна описанию использованных методических подходов, а также шести глав описывающих результаты, выводов, списка литературы и приложения.

Введение логично вводит в проблематику избранной темы и подводит к цели и сформулированным для ее достижения задачам. Кроме этого,

сформулирована новизна, которая по прочтению работы не вызывает сомнения, положения, выносимые на защиту, практическая и теоретическая значимость работы и другие формальные критерии, которые предъявляются к диссертационным работам. *Единственным небольшим замечанием к этой части работы является неточная формулировка о том, что «сами по себе короткие пептиды... дольше присутствуют в кровяном русле». В такую формулировку стоило бы добавить, что эти короткие пептиды сравниваются с другими пептидами-аналогами соматостатина. В целом же, длительность нахождения в кровяном русле увеличивается с размером молекул, что связано с пределом фильтрации в почках.*

Обзор литературы, занимающий почти 30 страниц, описывает рецепторы соматостатина, соединения способные связываться с этими рецепторами, а также хелаторы, с помощью которых в эти соединения можно вводить радионуклиды. Обзор фундаментально описывает проблемы, связанные с использованием аналогов соматостатина для медицины и производит очень хорошее впечатление. *Необходимо, тем не менее, отметить, что утверждение о том, что «Первым изучаемым SST аналогом в клинике был [⁹⁰Y]-DOTATOC (Octreother®)» на работы не совсем правильно. Несколько ранее начали использовать для диагностики меченное индием-111 с помощью ДТРА производное октреотида [Krenning et al., Somatostatin receptor scintigraphy with [¹¹¹In-DTPA-D-Phe¹]-and [¹²³I-Tyr³]-octreotide: The Rotterdam experience with more than 1000 patients. Eur J Nucl Med 1993; 20: 716-31], а с 1994 года это производное стали использовать и для терапии, которой суммарно подверглось несколько тысяч человек.*

Глава 2, которая описывает экспериментальную часть, показывает широту спектра использованных автором методов, которые включают получение радионуклидов, определение оптимальных условий комплексообразования различных радионуклидов с исследуемыми соединениями, проверку устойчивости полученных комплексов, различные расчетные методы, включая молекулярную динамику, работы с клетками и

лабораторными животными. Столь обширный арсенал методов исследований является несомненным достоинством работы. Ряд деталей приведенных в этом разделе вызывает вопросы.

1. На стр. 46 указан состав буфера PBS для исследования связывания меченых пептидов с рецептором соматостатина. Хотелось бы понять, зачем в состав этого буфера входит около 5 г/л азиды натрия. Как правило, состав PBS ограничивается NaCl и фосфатом натрия.

2. Какой pH был у этого буфера? pH является важным параметром при исследовании взаимодействия пептидов с рецептором.

3. По какой причине клетки использовали в виде суспензии, которую обычно получают с помощью открепления прикрепляемых культур с помощью трипсина? Не могла ли обработка трипсином повлиять на количество рецепторов соматостатина на клетку, а также на их сродство к исследуемым веществам?

Главы с 3 по 8 посвящены полученным Анжеликой Олеговной данным, которые показывают большой объем полученных автором результатов. Использование целого ряда радионуклидов и набора из 4 разных пептидов, и большого набора условий проведения экспериментов представляется явным достоинством работы. В целом ряде случаев возникающие по ходу чтения вопросы снимаются при внимательном анализе совокупности приводимых результатов. Большое количество иллюстративного материала, несомненно, относится к достоинствам диссертации. **Большой объем работы, разнообразие использованных методов, сравнение с доступными в научной литературе данными свидетельствуют о новизне и достоверности полученных результатов, обоснованности положений, выносимых на защиту, научных выводов и рекомендаций диссертации.**

Большинство глав заканчивается коротким заключением позволяющим понять основные вехи исследования и их значимость. По прочтении всего текста, однако, создается ощущение, что *наличие общего обсуждения или развернутого заключения с привлечением анализа места полученных*

результатов в поле исследования данной области пошло бы диссертации на пользу. Кроме того, в ряде случаев, в таблицах и графиках зависимостей от исследуемых параметров напрашивается приведение статистической оценки, например, в виде стандартной ошибки средней величины.

Отдельный интересный вопрос, который не нашел отражения в диссертации состоит во взаимодействии исследуемых пептидов с белками сыворотки крови. Выбранный метод осаждения белков этанолом вносит свои коррективы в оценку такого взаимодействия, но в целом связывание с белками крови может очень сильно повлиять как на биодоступность, так и на оценку стабильности исследуемых пептидов в крови. Понятно, что нет необходимости исследовать такое взаимодействие со всеми пептидами, но те из них, которые демонстрируют возможный терапевтический потенциал, нуждаются в такого рода исследованиях. Достаточно высокоаффинное взаимодействие пептида с каким-либо из белков сыворотки может повлиять и на его распределение между раствором и осаждаемыми белками. Имеется также небольшое количество неудачных оборотов, но они не влияют на общее хорошее впечатление от работы.

Выводы, сделанные в диссертации, представляются обоснованными. Небольшое пожелание, которое имеет смысл сделать к выводу 4, состоит в излишнем приведении значения среднего неспецифического связывания. Как правило, в исследуемом диапазоне концентраций специфическое связывание с рецептором насыщаемо, а неспецифическое продолжает увеличиваться с увеличением концентрации, поэтому указание средней его величины мало о чем говорит.

Результаты диссертации опубликованы в 14 печатных работах, из них в 4 рецензируемых журналах и вклад автора в эти работы велик.

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 Федотова Анжелика Олеговна 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

23.10.2023 г.