

ОТЗЫВ
официального оппонента на диссертацию
Софьи Юрьевны Хабировой
«Функционализированные макроциклическими лигандами
наночастицы оксида церия (IV) и гексаферрита стронция для
хелатирования ^{65}Zn , ^{207}Bi , ^{44}Sc »
на соискание ученой степени кандидата химических наук
по специальности 1.4.13 - Радиохимия

Разработка средств терапии и диагностики заболеваний на основе радионуклидов – основная задача ядерной медицины и тех наук, на которых она базируется, в первую очередь – радиохимии. Актуальность этих задач растет по мере появления новых возможностей как детекции радионуклидов в организме пациента, так и, особенно, средств доставки радионуклидов. Среди средств доставки особое внимание различных лабораторий привлекают наночастицы. Совокупность вышеприведенных фактов со всей очевидностью указывает на актуальность темы работы, предпринятой С.Ю. Хабировой. Исходя из этих посылок и анализа литературы, С.Ю. Хабирова поставила целью работы получение поверхностно модифицированных азакраун-эфирами наночастиц диоксида церия и гексаферрита стронция и апробацию полученных конъюгатов для использования в качестве платформ для потенциальных радиофармпрепаратов. Для достижения поставленной цели автором были сформулированы 4 задачи исследования, решению которых и посвящена рецензируемая работа. В работе использован модельный подход, поэтому выбор радионуклидов базировался на использовании либо долгоживущих, таких как ^{65}Zn (ЭЗ, $T_{1/2} = 243,93$ д) и ^{207}Bi (ЭЗ, β^+ , $T_{1/2} = 31,5$ год), либо относительно легкодоступных радиоизотопах, как ^{44}Sc (β^+ , $T_{1/2} = 3,93$ ч).

Диссертация С.Ю. Хабировой состоит из следующих глав: Введение, Обзор литературы, Экспериментальная часть, Обсуждение результатов, Заключение и Выводы; написана на 122 страницах, содержит 217 источников цитированной литературы, 9 таблиц, 50 рисунков.

Обзор литературы занимает 42 страницы, что составляет более 1/3 всей диссертации (точнее – 34,4%) и разбит на разделы: Методы ядерной медицины, Использование наночастиц в ядерной медицине, Радионуклиды в ядерной медицине, Бифункциональные хелатирующие элементы, Векторы для адресной доставки препаратов; глава завершается Выводами из обзора литературы.

Экспериментальная часть (стр. 43-57) посвящена описанию материалов, реактивов и методов, использованных для решения поставленных задач. Чтение этой главы позволяет сделать заключение о высоком методическом уровне работы.

Название главы «Обсуждение результатов» (стр. 58-97) нуждается в корректировке: очевидно, что в ней обсуждению результатов предшествует их описание, так что правильным было бы название «Результаты и их обсуждение» (замечание №5 в списке вопросов, пожеланий и замечаний: см. ниже). В этой, основной части работы, С.Ю. Хабировой показана возможность получения новых конъюгатов наночастиц гексаферрита стронция и диоксида церия с бифункциональными производными азакраунэфиров и охарактеризованы их комплексообразующие свойства с радионуклидами. Изучена устойчивость комплексов в биологических средах. Результаты работы указывают на перспективность использования поверхностно-модифицированных наночастиц как потенциальных компонентов радиофармпрепаратов.

В главе «Заключение» (стр. 98) автор кратко подытоживает полученные результаты своего исследования. Шесть выводов (стр. 99-100) отражают главные достижения диссертационной работы. Считаю нужным отметить, что автору удалось достичь важного результата: найти удачные варианты модификации наночастиц оксида церия (IV) и гексаферрита стронция с последующей функционализацией их поверхности, с тем чтобы осуществить комплексообразование с ^{44}Sc , ^{65}Zn и ^{207}Bi . Комплексы с ^{44}Sc и ^{207}Bi оказались кинетически стабильными в сыворотке крови.

Высокий уровень экспериментальных методов исследований, большой объем проведенной работы, обстоятельный анализ существующей научной литературы по вопросам диссертации и сопоставление его результатов с полученными автором данными – всё это дает убедительные основания заключить, что рецензируемая работа является достоверным и оригинальным исследованием, характеризующимся научной новизной и обоснованностью положений, выносимых на защиту, выводов и рекомендаций.

Диссертационная работа С.Ю. Хабировой соответствует специальности 1.4.13 – Радиохимия, а именно следующим ее направлениям: методы выделения, разделения и очистки радиоактивных элементов и изотопов; получение и идентификация меченных соединений; методы радиохимического анализа; метод радиоактивных индикаторов; химические аспекты использования радионуклидов в биологии и медицине.

Автореферат адекватно отражает содержание диссертации. Результаты исследований С.Ю. Хабировой опубликованы в 13 печатных изданиях, 4 из которых статьи, изложенные в рецензируемых научных журналах, индексируемых международными базами данных (Web of Science и Scopus).

Вопросы, пожелания и замечания.

1. Обзор литературы содержит, по мнению оппонента, избыточную для данной работы информацию, например, о векторах для доставки радионуклидов, о задачах ядерной медицины и т. п., то есть о том, с чем автор в своей экспериментальной работе не соприкасался. Вместо этого было бы целесообразно осветить имеющуюся достаточно обширную литературу о наночастицах гексаферрита стронция и CeO_2 , насчитывающую сотни статей.
2. На стр. 67 диссертации есть фраза: «В результате перехелатирования $^{207}\text{Bi}^{3+}$ в растворе доля $\text{CeO}_2\text{-ECH-NH-L2-}^{207}\text{Bi}$ через сутки от начала эксперимента не превышает 85% в физиологическом растворе и фосфатном буфере». Вопрос: каким образом было показано, что этот эффект обусловлен именно перехелатированием?

3. Из работы следует, что как *in vitro*, так и *in vivo* в биологических жидкостях и тканях измерялась радиоактивность соответствующих радионуклидов, ^{65}Zn , ^{207}Bi , ^{44}Sc , без того, чтобы дополнительно охарактеризовать, в какого рода соединения входят эти радионуклиды. Тем не менее в тексте диссертации можно встретить фразы, которые можно понять так, будто в них речь идет о радионуклидах в составе соответствующих наночастиц. Так, например, на стр. 96 диссертации, где говорится об оценке «... экскреции и периоде полувыведения препарата SHF@SiO₂ APTES-L2- ^{207}Bi » и утверждается, что «наблюдается увеличение выведения препарата в ночное время суток». Желательно давать более строгие формулировки полученным результатам.

4. В обсуждении результатов хотелось бы увидеть, что автор думает о возможных путях применения разработанных наночастиц: для решения каких задач их целесообразно использовать? с какими конкретно радионуклидами?

5. Как нередко бывает, в диссертации и автореферате встречаются отдельные опечатки, например:

1) вышеупомянутый пропуск слова в названии главы о результатах (стр. 58): написано «Обсуждение результатов» вместо «Результаты и их обсуждение»

2) подзаголовок на стр. 17 автореферата: написано «Наночастиц гексаферрита стронция» вместо «Наночастицы гексаферрита стронция»

и др.

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 Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова.

Таким образом, соискатель Софья Юрьевна Хабирова заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.13 – Радиохимия.

Член-корреспондент РАН
доктор биологических наук
профессор
заведующий лабораторией
молекулярной генетики
внутриклеточного транспорта
Федерального государственного
учреждения науки
Института биологии гена
Российской академии наук



СОБОЛЕВ Александр Сергеевич