

Заключение диссертационного совета МГУ.014.6
по диссертации на соискание ученой степени кандидата наук
Решение диссертационного совета от «04» декабря 2024 г. № 137

О присуждении Хабировой Софье Юрьевне, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата химических наук.

Диссертация «Функционализированные макроциклическими лигандами наночастицы оксида церия (IV) и гексаферрита стронция для хелатирования ^{65}Zn , ^{207}Bi , ^{44}Sc » по специальности 1.4.13 Радиохимия (химические науки) принята к защите диссертационным советом «30» октября 2024 г., протокол № 132.

Соискатель Хабирова Софья Юрьевна 1997 года рождения, в 2021 году окончила кафедру радиохимии Химического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова» по программе специалитета. На данный момент Хабирова Софья Юрьевна является аспирантом 4 года обучения Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова» на кафедре радиохимии химического факультета по направлению 04.06.01 – «Химические науки», специальность 02.00.14 - Радиохимия (химические науки).

Соискатель работает инженером-радиохимиком отдела производства циклотронно-радиохимического комплекса АО «Европейский медицинский центр» и по совместительству - младшим научным сотрудником лаборатории дозиметрии и радиоактивности окружающей среды на кафедре радиохимии химического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова».

Диссертация выполнена в лаборатории радиофармацевтической химии кафедры радиохимии химического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова».

Научный руководитель – кандидат химических наук **Алешин Глеб Юрьевич**, старший научный сотрудник лаборатории дозиметрии и радиоактивности окружающей среды кафедры радиохимии химического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова».

Официальные оппоненты:

Винокуров Сергей Евгеньевич – доктор химических наук, главный научный сотрудник лаборатории радиохимии, заместитель директора по научной работе Федерального государственного бюджетного учреждения науки Ордена Ленина и Ордена Октябрьской Революции Институт геохимии и аналитической химии им. В.И. Вернадского Российской академии наук (ГЕОХИ РАН);

Соболев Александр Сергеевич – доктор биологических наук, профессор, член-корреспондент РАН, профессор кафедры биофизики биологического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», заведующий лабораторией молекулярной генетики внутриклеточного транспорта Федерального государственного бюджетного учреждения Института биологии гена РАН;

Абакумов Максим Артемович – кандидат химических наук, доцент кафедры медицинских нанобиотехнологий МБФ Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации - дали положительные отзывы на диссертацию.

Выбор официальных оппонентов обосновывался тем, что **Винокуров Сергей Евгеньевич** – эксперт в области в радиохимии, в частности, в изучении новых потенциальных радиофармпрепаратов на основе наночастиц; **Соболев Александр Сергеевич** является специалистом в области биологии, его работы посвящены направленной доставке биологически активных веществ; **Абакумов Максим Артемович** является специалистом в области биомедицинских наноматериалов и обладает высокой компетенцией в вопросах синтеза магнитных наночастиц и их применения в диагностике и терапии онкологических заболеваний. Публикации официальных оппонентов близки по своей направленности к теме рассматриваемой диссертационной работы.

Соискатель имеет 17 опубликованных работ, из них 4 статьи по теме диссертации, все опубликованные в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных для защиты в диссертационном совете МГУ по специальности 1.4.13 Радиохимия (химические науки).

1. S. Khabirova, M. Menshikov-Tonyan, G. Aleshin, A. Prikhodko, D. Kozlov, E. Anokhin, K. Babeshkin, N. Titchenko, A. Zubenko, A. Shchukina, Yu. Fedorov, S. Kalmykov. Assessing the Biocompatibility and Stability of CeO₂ Nanoparticle Conjugates with Aza-crowns for Use as a Radiopharmaceutical // *RSC Medicinal Chemistry*. 2024. Vol. 15., N. 12, P. 4100–4110 (WoS, JIF 4,1, Q1, 0,9 п.л./60%).
2. S. Khabirova, G. Aleshin, E. Anokhin, A. Shchukina, A. Zubenko, O. Fedorova, A. Averin, L. Trusov, and S. Kalmykov. Novel candidate theranostic radiopharmaceutical based on strontium hexaferrite nanoparticles conjugated with azacrown ligand // *Dalton Transactions*. 2023. Vol. 52, №6. P. 1731–1741. (WoS, JIF 3,5, Q1, 0,8 п.л./65%).
3. S. Khabirova, G. Aleshin, T. Plakhova, A. Zubenko, A. Shchukina, O. Fedorova, A. Averin, E. Belova, E. Bazarkina, K. Kvashnina, S. Kalmykov. CeO₂-azacrown conjugate as a nanoplatform for combined radiopharmaceuticals // *Nanomaterials*. 2022. Vol. 12, №24. P. 4484. (WoS, JIF 4,4, Q1, 0,9 п.л./65%).
4. G. Aleshin, B. Egorova, A. Priselkova, L. Zamurueva, S. Khabirova, A. Zubenko, V. Karnoukhova, O. Fedorova, S. Kalmykov. Zinc and copper complexes with azacrown ethers and their comparative stability in vitro and in vivo // *Dalton Transactions*. 2020. Vol. 49, №19. P. 6249–6258. (WoS, JIF 3,5, Q1, 0,7 п.л./15%).

На автореферат поступило 6 дополнительных отзывов, все положительные.

Диссертационный совет отмечает, что представленная диссертация на соискание ученой степени кандидата химических наук является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решены вопросы, имеющие значение для развития

радиохимии: **1.** Разработаны новые методики химической модификации поверхности наночастиц CeO_2 и SHF@SiO_2 макроциклическими лигандами L1, L2 и *p*-SCN-Bn-DOTA; **2.** Впервые показана кинетическая инертность меченных ^{44}Sc и ^{207}Bi конъюгатов наночастиц CeO_2 и SHF@SiO_2 и лиганда L2 в присутствии конкурирующих ионов и белков сыворотки крови; **3.** Установлено, что конъюгаты наночастиц $\text{CeO}_2\text{-APTES-L2}$ и $\text{SHF@SiO}_2\text{-APTES-L2}$ не проявляют цитотоксичности по отношению к клеткам EA.hy926, что значимо для биомедицинского применения; **4.** Впервые получены данные распределении конъюгатов наночастиц $\text{CeO}_2\text{-APTES-L2-}^{44}\text{Sc}$ и $\text{SHF@SiO}_2\text{-APTES-L2-}^{207}\text{Bi}$ в организме лабораторной мыши. Показано, что комплекс ^{207}Bi и конъюгата $\text{SHF@SiO}_2\text{-APTES-L2}$ устойчив *in vivo*.

Практическая значимость работы состоит в том, что автором была показана возможность получения новых конъюгатов наночастиц гексаферрита стронция и диоксида церия с бифункциональными производными азакраун-эфиров, а также определены их комплексообразующие свойства с радионуклидами и охарактеризована устойчивость в биологических средах и *in vivo*. Результаты данной диссертационной работы показывают перспективность использования поверхностно-модифицированных наночастиц как потенциальных компонентов радиофармпрепарата. Данные об устойчивости полученных соединений и их распределении в организме могут быть полезны в дальнейших исследованиях аналогичных функционализированных наночастиц.

Диссертация представляет собой самостоятельное законченное исследование, обладающее внутренним единством. **Положения, выносимые на защиту**, содержат новые научные результаты и свидетельствуют о личном вкладе автора в науку: **1.** Модификация наночастиц CeO_2 и SHF@SiO_2 с помощью APTES позволяет в дальнейшем осуществить эффективную функционализацию поверхности с помощью азакраун-лигандов L2 и *p*-SCN-Bn-DOTA для комплексообразования с ^{44}Sc , ^{65}Zn и ^{207}Bi ; **2.** Конъюгаты $\text{CeO}_2\text{-APTES-L2}$ и $\text{SHF@SiO}_2\text{-APTES-L2}$ образуют комплексы с ^{44}Sc и ^{207}Bi соответственно, которые являются кинетически стабильными в различных биологически значимых средах, в том числе и в сыворотке крови; **3.** Комплексное соединение $\text{SHF@SiO}_2\text{-APTES-L2-}^{207}\text{Bi}$ демонстрирует отличное от свободного $^{207}\text{Bi}]^{3+}$ биораспределение и устойчивость в условиях живого организма на начальном этапе эксперимента.

Личный вклад автора заключался в критическом обзоре литературных данных, на основании которого было предложено использование диоксида церия и магнитных наночастиц гексаферрита стронция в качестве потенциальной платформы для создания радиофармпрепаратов, также автором были предложены и апробированы различные методики синтеза конъюгатов наночастиц CeO_2 и SHF@SiO_2 и азакраун-лигандов L1, L2 и *p*-SCN-Bn-DOTA. Исследование полученных структур инструментальными методами анализа проводилось при активном участии автора, обработка полученных данных проводилась лично автором. Хабировой С.Ю. было проведено выделение радионуклидов цинка и скандия из облученной мишени и генератора $^{44}\text{Ti}/^{44}\text{Sc}$, соответственно. Были установлены оптимальные условия комплексообразования конъюгатов с радионуклидами, подобраны концентрации катионов металлов и конъюгатов, а также

температурные параметры синтеза. Проведены эксперименты по оценке устойчивости комплексных соединений в биологически значимых средах. Анализ цитотоксичности исследуемых конъюгатов проводился при непосредственном участии автора. Исследования полученных препаратов на лабораторных животных проводились автором работы.

На заседании «04» декабря 2024 г. диссертационный совет принял решение присудить Хабировой Софье Юрьевне ученую степень кандидата химических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 19 человек, из них 5 докторов наук по специальности 1.4.13 Радиохимия (химические науки), участвовавших в заседании, из 25 человек, входящих в состав, проголосовали: за – 19, против – 0, недействительных бюллетеней – 0.

Зам. председателя диссертационного совета,
доктор физико-математических наук

_____/Пресняков И.А./

Ученый секретарь диссертационного совета
кандидат химических наук

_____/Северин А.В./

«04» декабря 2024 г.