

ОТЗЫВ официального оппонента
на диссертацию на соискание ученой степени
кандидата химических наук Золотовой Алёны Сергеевны
на тему: «Биосовместимые носители для транспортировки радионуклидов
меди и антиопухолевых агентов» по специальности 1.4.13. – Радиохимия

Работа Золотовой А.С. посвящена получению и исследованию новых биосовместимых носителей меди и/или её изотопов медицинского назначения в составе радиофармацевтических лекарственных препаратов (РФЛП) комбинированного действия. Идея заключается в использовании воздействия на клетки опухолей стабильных изотопов меди, участвующей в обмене веществ и влияющей на функционирование организма, в совокупности с радиационным воздействием короткоживущих изотопов меди-64, меди-67 и др. При этом в работе исследовались в том числе наноразмерные носители меди и её изотопов в связи с их преимуществами в сравнении с «классической» структурой РФЛП в контексте выполнения исследования, что было обосновано автором. Учитывая высокий интерес современных исследователей как к РФЛП на основе изотопов меди, так и к наноразмерным носителям радионуклидов медицинского назначения, работа является актуальной, а выбранные объекты исследования обуславливают научную новизну. Автором убедительно сформулирована цель работы и приведены задачи, необходимые для её выполнения.

Работа представлена на 147 страницах, включает 78 рисунков, 30 таблиц и 221 литературный источник; состоит из списка сокращений, введения, обзора литературы, экспериментальной части, результатов и обсуждения, заключения, выводов, списка использованных литературных источников, приложения, публикаций автора и благодарностей. Текст диссертации структурирован в соответствии с общепринятыми нормами для работ подобного рода и имеет внутреннюю логику. Так, во *Введении* дана краткая характеристика работы, обусловлены её актуальность и научная новизна, приведены цели и задачи исследования, представлены данные об апробации работы. В *Обзоре литературы* приведены сведения о биологической роли катионов меди, лекарственных препаратах на её основе, изотопах меди и наноразмерных носителях изотопов медицинского назначения, исследуемых и/или использующихся в ядерной медицине. В *Экспериментальной части* содержится описание методов и подходов, использованных автором. Раздел *Результаты и обсуждение* включает подразделы, соответствующие работам с двумя разными наноразмерными носителями и работам по исследованию новых комплексов меди медицинской направленности; результаты получены в соответствии с поставленными задачами. В *Заключении* кратко изложены основные достижения работы, приведены *Выводы*.

Материалы исследования опубликованы в 7 статьях в рецензируемых научных журналах, а также докладывались на российских конференциях, в том числе с международным участием.

К достоинствам работы можно отнести глубокое погружение автора в тему, что следует из детального обсуждения большого количества литературных источников. Виден широкий кругозор автора не только в области радиохимии, но и наук о жизни, что позволило, в частности, грамотно поставить и провести эксперименты с клеточными линиями и лабораторными животными (мышами). Отметим также, что разработка и исследование наноразмерных носителей для изотопов медицинского назначения – это относительно недавно сформировавшееся направление, и в этой связи результаты работы автора представляют повышенный интерес для выбранной области науки.

Достоверность результатов работы обусловлена использованием современных методов исследования и детальным анализом полученных данных. Данные являются оригинальными и представляют ценность для соответствующей области науки. Выводы и положения, выносимые на защиту, являются обоснованными и соответствуют поставленным в работе задачам. Автореферат соответствует содержанию диссертации.

При прочтении работы появились следующие комментарии и замечания:

1. Несмотря на широкий охват тем и данных во *Введении* и *Обзоре литературы*, что подтверждается почти 200 ссылками в этих разделах, автор использовала устаревшую информацию. Так, более 90 % этих ссылок включают публикации старше 5 лет, а средний возраст цитируемых автором работ составляет 14 лет. В этой связи весьма значительная часть текста этих разделов верна, но не подтверждена современными данными, что особенно неуместно в случаях, когда автор описывает различные тенденции. В качестве примеров можно привести следующие утверждения: «в настоящее время существуют способы ... и развивается иммунная терапия» во введении, «...количество радиоактивных нанопродуктов ... с каждым годом растёт» на стр. 27, «в литературе обсуждается не только применение ингибиторов NOS...» на стр. 36. Правильно было бы указать «12 лет назад существовали», «7 лет назад росло ежегодно» и «30 лет назад в литературе обсуждалось», соответственно. Как следствие, нет возможности на основе процитированных автором работ согласиться с выводами 1-3 из обзора литературы, особенно с выводом 3: «современный тренд в использовании радиофармпрепаратов заключается ...», так как на по-настоящему современные работы автор практически не ссылалась. При всём этом нет никаких сомнений, что исследования в области ядерной медицины по разработке и применению наноразмерных носителей радионуклидов и по применению изотопов меди проводятся и регулярно публикуются в настоящее время и публиковались в большом количестве в последние годы. Необходим исчерпывающий ответ, по

- какой причине автор пользовалась в работе устаревшими (в т.ч. весьма) источниками?
2. Раздел *Экспериментальная часть* представлен на 20 страницах, но включает целых 70 подзаголовков, вплоть до подзаголовков пятого уровня. Ввиду очевидной невозможности вместить исчерпывающую информацию 70 подразделов в 20 страниц текста, многие детали экспериментов так и остались непонятны или вообще не описаны должным образом, а суммарный объём текста в предшествующих заголовках часто превышает объём содержания подраздела. Так, например, подразделы 3.1.1.3. и 3.2.2.2.а) содержит всего одно предложение, при этом подраздел 3.2.2.2.а) содержит ссылку на методику синтеза комплекса, но не описывает её даже кратко. В разделе при этом встречаются и повторы текста, например, предложение «В 7 пробирок добавили по 144 мкл суспензии ГАП₀ и по 0; 7.5; 15; 37; 73; 146; 730 мкл раствора L¹» дублируется в разделах 3.1.3.8. и 3.1.3.9. Автор многократно упоминает, что добавляла 0 мкл какого-либо раствора в пробирку, что это означает?
 3. В разделе *Результаты и обсуждение* автор часто ограничивалась констатацией результатов эксперимента, но не приводила обсуждения найденных закономерностей. В противовес этому, в разделе внезапно встречается текст, который следовало разместить в экспериментальной части. Например, весь раздел 4.1 начинается с условий и методов синтеза различных образцов наноразмерного гидроксипатита (ГАП). Этот раздел, кроме того, вызвал ряд вопросов, связанных с интерпретацией полученных значений сорбционной ёмкости и коэффициентов детерминации (R^2) при построении изотерм адсорбции. Так, из данных в таблице 8 и на рис. 38 видно, что сорбционная ёмкость ГАП по меди для разных образцов достигает выдающихся значений – от сотен мг/г в таблице до 850 мг/г на рисунке, что судя по всему не предел, так как график не выходит на плато. Такие значения соответствуют мольному отношению $\text{Cu}^{2+}:\text{ГАП}$ до 13:1, тогда как для получения значений сорбционной ёмкости использовалась модель Ленгмюра, предполагающая монослойную адсорбцию. Почему в этом случае для обработки данных после получения таких значений не были применены модели мультислойной адсорбции? Если же происходило замещение кальция в составе ГАП на медь в таком масштабе, чем это подтверждалось, проводили ли, например, фазовый анализ сорбента после достижения равновесия и разделения фаз? Проводила ли автор сравнение полученных данных с литературными данными об изотермах адсорбции сорбции катионов меди или других металлов различными образцами ГАП? Чем объясняется факт, что при сравнении последовательной и совместной адсорбции меди и БСА сорбционная ёмкость повышается в 3 раза при одновременном снижении константа Ленгмюра аж в 50 раз? Сколько параллельных экспериментов было

- проведено автором при построении изотерм? К сожалению, всё это осталось неясным из текста диссертации.
4. В разделе 4.2.3. автор использует величину $A_{уд}$ (удельную активность), общепринятую в радиохимии, обозначая ею почему-то отношение активности меди-67 в органе мыши к массе органа, из-за чего возникает путаница при чтении. Например, выражение «соотношение удельной активности по отношению ко введённой в печени и почках зависит от того, используется ли препарат с носителем или без носителя» теряет смысл. В этом же разделе приведены данные о распределении комплексов меди-67 с носителем и без, при этом были найдены различия в поведении. Могут ли эти различия обусловлены конкуренцией элементов-примесей, содержащихся в реагентах и материалах, использованных при выделении меди-67 из облучённой мишени и синтезе комплекса, за связывание с комплексом в случае отсутствия носителя? Определяли ли содержание потенциально конкурирующих элементов-примесей (Zn, Ba, Ca, Mg и т.п.) в растворах меди-67? Какова была радиохимическая чистота вводимого животным препарата и чем она подтверждалась?
 5. На рисунках 55,56 и 69-71 в диссертации и на рис. 6 автореферата приводятся зависимости параметра SSC-H от FSC-H и параметра Counts от anexin FITC-A и PI PE-Texas Red-A в логарифмической шкале. Часть этих рисунков называется «Ранний и поздний апоптоз...», другая – «Метод проточной цитриметрии...», что не добавляет понимания. Что это за параметры, что изображено на рисунках и что означают эти зависимости?
 6. Имеются серьёзные замечания к оформлению работы и к тексту. Так, с одной стороны, повсеместно и без видимой необходимости встречаются скобки, слэши, тире, знак “;”, выделение текста полужирным шрифтом, курсивом, надстрочные и подстрочные символы, подзаголовки, а также всевозможные сочетания перечисленного. С другой стороны, ряд вопросов после прочтения остался без ответа, о чём написано в комментариях выше. В тексте найдено существенное количество опечаток, а также целые предложения, смысл которых ввиду опечаток остался непонятен. Подписи к рисункам часто включают 5 и более строчек текста, а их содержимое и содержимое таблиц периодически представлено на английском языке. Схемы на рисунках 1,2 и 16 невозможно понять. В результате текст, рисунки и таблицы очень тяжело читать и воспринимать.
 7. В приложениях несколько страниц подряд содержат только список длин связей и углов в одном из комплексов. В таблицах этого раздела, относящихся к расшифровке ИК-спектров находятся восклицательные («но там ещё вода!») и вопросительные фразы («пиперидиновое кольцо?») и даже ссылка на интернет-сайт на стр. 142. Оформленный подобным образом раздел выглядит неуместно в данной диссертации, особенно с учётом того, что автор не комментирует его содержание приложений в тексте, а только отсылает к ним.

Несмотря на внушительный список замечаний выше, относятся они в значительной степени к форме представления результатов работы и не умаляют значимости самого исследования. Оппонент настоятельно рекомендует в дальнейшем более внимательно относиться к исследованию литературы по теме и оформлению полученных данных. Диссертация отвечает требованиям, установленным Московским государственным университетом имени М.В. Ломоносова к работам подобного рода. Содержание диссертации соответствует специальности 1.4.13. – Радиохимия, а именно следующим её направлениям: методы выделения, разделения и очистки радиоактивных элементов и изотопов; получение и идентификация меченых соединений; методы радиохимического анализа; автордиография; химические аспекты использования радионуклидов в биологии и медицине. Диссертация соответствует критериям, определенным пп. 2.1-2.5 Положения о присуждении учёных степеней в Московском государственном университете имени М.В. Ломоносова; диссертационное исследование оформлено 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.

По мнению оппонента, соискатель Золотова Алёна Сергеевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.13. – Радиохимия.

Официальный оппонент:
кандидат химических наук,
ведущий научный сотрудник
лаборатории радиохимии
ФГБУН Института геохимии и аналитической
химии им. В.И. Вернадского РАН (ГЕОХИ РАН)

Казаков Андрей Геннадьевич

16.03.2026