

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

Борьба с онкологическими заболеваниями является одним из приоритетных направлений медицины, опирающимся в решении связанных проблем на широкий междисциплинарный подход. В диссертационной работе Золотовой Алены Сергеевны «Биосовместимые носители для транспортировки радионуклидов меди и антиопухолевых агентов» на основе наноплатформ разного состава разработаны и испытаны *in vitro* и *in vivo* двойные и мультифункциональные композиции, содержащие эффектор (ингибитор/активатор) NO-синтазы в качестве антиопухолевого препарата и радионуклиды меди), перспективные для применения в онкологических клиниках.

Для характеристики исследуемых систем применяется **комбинация современных радиохимических и аналитических методов.**

Актуальность темы не вызывает сомнений, так как в последние годы сочетание ядерной и наномедицины произвело революцию в медицинских технологиях лечения рака.

Применение ядерных технологий в наномедицине в настоящее время находится на пике своего развития. Ожидается, что после проведения необходимых исследований химических прекурсоров, их применение окажет значимое влияние на диагностику и лечение, расширяя с каждым годом как количество радиоактивных нанопродуктов, принятых FDA, так и областей их применения.

Полученные предварительные результаты позволили автору диссертации на основе наноплатформ разного состава разработать и испытать *in vitro* и *in vivo* двойные и мультифункциональные композиции, содержащие эффектор (ингибитор/активатор) NO-синтазы в качестве антиопухолевого препарата и радионуклиды меди.

Диссертантом успешно решены такие задачи: выбор перспективных антиопухолевых препаратов среди эффекторов NO-синтазы, получение на их основе комплексов с медью и их физико-химическое описание, а также носителей разного строения (представителей наноструктур и полимеров) для получения многофункциональных агентов; изучение физико-химических параметров связывания выбранных химических агентов с носителями *in u in vivo* - накопления в целевых органах и выведения препаратов из организма на модели мыши.

Поставленная в диссертационной работе А. С. Золотовой цель — представляется **актуальной и обоснованной**.

Анализ содержания работы. Диссертационная работа А. С. Золотовой изложена на 147 страницах, содержит 29 таблиц и 79 рисунков (один не пронумерован).

Построение работы достаточно традиционное: работа содержит «Введение», 6 подразделов обзора литературы, главу «Экспериментальная часть» с описанием синтетических методик и методов исследования, 6 разделов с изложением результатов и их обсуждением, Заключение и Выводы.

Список цитируемой литературы содержит 224 источников, из которых 65% опубликованы после 2010 года, т.е. относятся к актуальным исследованиям. В **Приложении** приведены необходимые дополнительные данные и одна дополнительная таблица.

Во введении отражены актуальность работы, сформулирована цель и поставлены задачи исследования. Литературный обзор обладает необходимой полнотой и логической стройностью. В нем на основании 224 источников раскрыты вопросы, связанные с темой диссертации, а также приведены современные методы их изучения.

Глава Экспериментальная часть содержит описание использованных веществ и экспериментальных методик. В частности, подробно охарактеризованы методы синтеза объектов исследования.

Автором детально изложены методы проведения мечения препаратов и анализа их радиохимической чистоты с привлечением таких методов как

потенциометрическое и флуоресцентное титрование, спектрофотометрия, ТСХ, автордиография, гамма- и жидкостно-сцинтилляционная спектрометрия, проточная цитометрия, МТТ-тесты, кинетические исследования с ГАП, получение микрогелей, работа с радиоактивными препаратами. В том числе с применением метода двойного мечения с использованием термической активации трития.

В Главе «Результаты и обсуждение» содержится описание полученных в работе результатов, среди которых можно выделить такие как: сорбция ионов меди на наноГАП и ферментативном ГАП при адсорбционном и сокристаллизационным методе введения и сравнение с поведением в этих условиях ионов цинка, синтез комплексов меди и исследование их структур. Лиганды и комплексы N-(5,6-дигидро-4Н-1,3-тиазин-2-ил)бензамида (L1) и 2-аминопиримидина (AP) с Cu^{2+} и ^{67}Cu .

Сравнение цитотоксичности полученных комплексов меди *in vitro* на клеточных линиях. Распределение комплексов меди, меченных ^{67}Cu , *in vivo* в органах на мышинной модели. Карбоксиметилцеллюлоза и бинарные и тройные микрогели на её основе, содержащие ионы меди, ^{67}Cu , L1 и др. Сравнение цитотоксичности полученных микрогелей *in vitro* на клеточных линиях, распределение полученных микрогелей, меченных ^{67}Cu и *in vivo* на мышинной модели, определение устойчивости микрогелей при радиационном воздействии.

Научная новизна диссертационной работы заключается в следующем: Показана возможность использования ГАП различного строения и размерности в качестве носителя ионов меди (^{67}Cu) для медицинских целей с учетом кинетики сорбции, десорбции в разных средах и в присутствии альбумина (BSA), как транспортной молекулы крови. Впервые получены двойные (КМЦ-Cu) и тройные (КМЦ-Cu-эффектор NO-синтазы) микрогели на основе карбоксиметилцеллюлозы, и показана *in vitro* их цитотоксичность, и терапевтический индекс по отношению к линиям лейкемических клеток. Впервые получены двойные микрогели, меченные ^{67}Cu и показано их

распределение/накопление в организме мышей *in vivo* и их радиационная стабильность. Впервые с участием двойного мечения (^{67}Cu и ^3H) показано, что двойные микрогели размером до 200 нм способны выводиться из организма, в том числе, через почки.

Апробация работы проведена путем представления в виде устных и стендовых на трех Российских конференциях, однако реальной международной апробации результатов работы за рубежом на престижных международных симпозиумах не проведено.

Теоретическая и практическая значимость результатов работы состоит в создании основ для использования ГАП и КМЦ в качестве моно- и мультиплатформ-носителей радиофармацевтических препаратов.

Впервые получены данные по получению и физико-химическим параметрам комплексов меди с эффекторами NO-синтазы, а также двойных и тройных микрогелей на основе КМЦ, что дает основу для получения РФП нового поколения.

Автореферат полностью отражает содержание диссертации.

Публикации. Основные результаты, положения и выводы диссертации изложены в 7 научных публикациях в рецензируемых научных изданиях, индексируемых международными базами данных (Web of Science и Scopus) и входящих в ядро РИНЦ.

К представленной работе можно сделать **следующие замечания:**

1. Работа выполнена на радионуклидах меди, сравнения с препаратами других радионуклидов не проводилось. Методика проведения двойного мечения с использованием трития описана в методической части

- недостаточно подробно, что может вызвать проблемы у исследователей при попытках ее воспроизведения.
2. Недостаточная апробация результатов исследования на международных площадках не позволяет сравнить результаты с имеющимися мировыми практиками.
 3. Из диссертации не вполне ясно, как влияло присутствие сложных органических молекул на процесс мечения тритием и присутствие меди на регистрацию излучения трития?
 4. Какие экспериментальные результаты подтверждают вывод о том, что медь в комплексах с L1 имеет валентность (II) или смешанную (II и I) в зависимости от способа получения? Для радионуклида, присутствующего в концентрациях 10^{-9} М и ниже, образование смешанно-валентных комплексов представляется совершенно маловероятным.
 5. В работе присутствуют опечатки и синтаксические ошибки, некоторая неоднородность в обозначениях и стилистические вольности.

Тем не менее, указанные замечания не снижают значимости и высокого качества диссертационной работы. Диссертация отвечает требованиям, установленным Московским государственным университетом имени М.В. Ломоносова к работам подобного рода.

Содержание диссертации соответствует паспорту 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 Золотова Алена Сергеевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.13 Радиохимия (химические науки).

Официальный оппонент:

доктор химических наук,

главный научный сотрудник с возложением обязанностей заведующего лабораторией химии технеция, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт физической химии и электрохимии им. А.Н. Фрумкина Российской академии наук,

Герман Константин Эдуардович

10.03.2026