

**ОТЗЫВ официального оппонента
на диссертацию на соискание ученой степени
кандидата химических наук Черных Ивана Николаевича
на тему: «Модифицированные альгинатные гидрогели
как носители иттрия-90 и фосфора-32»
по специальности 1.4.13 Радиохимия**

Диссертационное исследование Черных Ивана Николаевича посвящено разработке инновационных систем целенаправленной доставки радионуклидов. Данные системы открывают возможности для локализованного воздействия высоких доз ионизирующего излучения непосредственно на патологический очаг, одновременно минимизируя его воздействие на здоровые ткани организма. В рамках работы проведено комплексное научное исследование, итогом которого стало предложение детально разработанной последовательности этапов для создания модифицированных гидроксипатитом альгинатных гидрогелей, инкорпорирующих радионуклиды ^{90}Y и ^{32}P .

На основе детального анализа структурных характеристик созданных систем, их стабильности и кинетики вымывания радиоактивных носителей в модельной биологической жидкости, определены перспективные направления их применения в различных методиках интраоперационной терапии. Таким образом, диссертационная работа Черных И.Н. обладает несомненной актуальностью, а полученные результаты представляют как фундаментальное научное значение, так и существенный практический интерес для развития биомедицинских технологий.

Диссертационное исследование Черных И.Н. выдержано в соответствии с академическими традициями и включает в себя следующие ключевые разделы: «Введение», «Обзор литературы», «Экспериментальная часть», «Результаты и их обсуждение». Работа также дополнена «Заключением», «Выводами» и обстоятельным «Списком литературы», который насчитывает 195 наименований, и разделом «Благодарности».

Визуальные материалы представлены 48 рисунками, и подкреплено 20 таблицами. Общий объем текста составляет 118 страниц.

Введение посвящено анализу оптимизации адресной доставки радионуклидов к патологическим участкам с помощью разлагаемых микросфер. В процессе деградации микросфер дозовая нагрузка осуществляется равномерно по всей опухоли и со временем выводится из организма естественным путем. На основе этого анализа сформулированы ключевые критерии, которым должна соответствовать система доставки радионуклидов: удельная активность, биосовместимость, скорость деградации, способность удерживать радионуклид и простота синтеза. Данным критериям удовлетворяют системы на основе альгинатных гелей, свойства которых могут быть целенаправленно модифицированы добавлением гидроксиапатита. В качестве радиофармпрепаратов были выбраны изотопы ^{90}Y и ^{32}P . Эти бета-излучатели, благодаря оптимальным периодам полураспада и проникающей способности, широко применяются в онкологической терапии. Цель работы заключалась в создании и характеристике систем минерализованный гидроксиапатитом альгинатный гель – радионуклид.

В литературном обзоре кратко обсуждаются два подхода пассивной доставки источников излучения к пораженной области, а именно брахитерапия и радиоэмболизация. Описание этих подходов позволяет понять читателю каковы должны быть требования к источникам излучения и свойствам материалов для их фиксации. Среди обсуждаемых материалов автор выделяет биополимеры, которые могут разлагаться в организме и со временем выводятся без хирургического вмешательства. В медицинской практике активно используются гидрогели биополимеров. Из такого материала обеспечивается контролируемое высвобождение лекарственных средств по механизму диффузии, набухания или деградации. Автор выделяет альгинатные гели с точки зрения относительной простоты их получения в

присутствии многозарядных катионов. Очень важным свойством альгинатных гелей оказалась сорбционная способность по отношению к двух- или трехвалентным металлам. Это дает возможность непосредственно включать радионуклиды в гидрогелевую матрицу, уменьшая число стадий в создании системы доставки. Далее обсуждается применение гидроксиапатитов как для мечения радионуклидами, так и для целевой модификации гелей полисахаридов. Автор вполне обосновано делает выбор как материала для иммобилизации, так самих радионуклидов. Использование раствора альгината натрия с ^{188}Re или ^{90}Y для инъекции в опухоль с последующим сшиванием CaCl_2 уже *in vivo* описано в двух работах. Однако исследования альгинатных материалов сшитых различными катионами металлов с последующей сорбцией радионуклидов неизвестны. То же самое следует сказать и о композитной системе с гидроксиапатитом. Это дает основание считать подход связывания целевых радионуклидов альгинатными сферами и композитным материалом альгинатный гель - гидроксиапатит с радионуклидом как абсолютно новый.

Экспериментальная часть содержит подробное описание методологии синтеза и методов исследования материалов. Особого внимания заслуживают качественные скетч-иллюстрации схем синтеза композитных сфер, а также система сокращений для обозначения образцов, которые наглядно демонстрируют последовательность получения и различия десяти конечных систем доставки.

Представлены кинетика сшивания металлами альгинатных сфер, данные о морфологии, фазовом составе, распределение элементов по поверхности, ИК спектры для предшественников и конечных систем доставки. Также получены данные о набухании высушенных препаратов, их стабильности, кинетике сорбции ионов иттрия и фосфат-ионов, и наконец данные о кинетике изотопного обмена и вымывания радионуклидов в сыворотку. Одним из несомненных достоинств работы является логика ее

выполнения. Четко показано, как результаты предыдущей стадии влияют на итог последующей. Кинетика синтеза альгинатных сфер, морфология гидроксиапатитов в зависимости от способа приготовления определяют не только морфологию и фазовый состав конечной композитной системы но и ее способность к набуханию, биоразлагаемость и сорбционные свойства материалов, а в конечном итоге число активных центров для изотопного обмена $^{89}\text{Y} - ^{90}\text{Y}$ и $^{31}\text{P} - ^{32}\text{P}$ и скорость высвобождения радионуклидов из системы доставки. Иными словами, на те свойства, которые определяют потенциал практического, целевого использования полученных систем. С фундаментальной точки зрения выявляется цепочка состав – структура – функция, что является одной из основных целей научного исследования вообще. Такая последовательность и обеспечивает обоснование научных выводов.

В Заключении автор сводит наиболее важные характеристики полученных материалов, выбирает наиболее перспективные системы доставки (АУГАПс для ^{90}Y и АFeГАПс2 для ^{32}P) и выдает рекомендации к их применению в той или иной методике терапии онкологических заболеваний (радиоэмболизации или брахитерапии соответственно).

В ходе выполнения работы были получены и другие интересные научные результаты, например

- бидентатная псевдомостовая координация в альгинатных гидрогелях;
- разупорядочение жесткой структуры «яичная коробка» в гидрогелях, сшитых иттрием.

Эти выводы основаны на данных ИК спектроскопии, однако косвенно подтверждаются и другими методами исследования (набухание, деградация).

В работе можно выделить следующие недостатки:

Замечание 1. Нет расшифровки термина ТБФ (стр.43).

Замечание 2. Структура изложения материалов, касающихся систем доставки несколько неудачна. Характеристика образцов представляется и обсуждается в разрезе используемых методов исследования (ИК-

спектроскопия, набухание, деградация, сорбция металлов), что существенно затрудняет целостное восприятие свойств системы. Несмотря на то, что выводы, полученные одним методом, как правило, находят подтверждение (прямое или косвенное) в результатах, полученных другими методами, такая подача материала снижает ясность изложения.

Замечание 3. Нет характеристики (за исключением морфологической) системы АСаГАПс.

Замечание 4. Главным из недостатков является некорректный анализ кинетики сшивания, основанный на данных об изменении концентрации ионов металла в ходе синтеза (рис. 16).

В первую очередь, необходимо учитывать, что время подачи альгината натрия в раствор, составляющее приблизительно 15 минут (при условии корректности данных, представленных в экспериментальной части), сопоставимо или превышает характерное время первой стадии процесса – связывания катионов металла, которое составляет около 1 минуты. Это означает, что к моменту полного добавления альгината, поверхностный слой значительной части капель уже оказывается плотно сшитым.

Кинетические модели, включая, используемую автором модель Авраами, предполагают, что совокупность капель может быть представлена как ансамбль идентичных микрореакторов. Очевидно, подобное упрощение неприменимо к исследуемой системе. Следовательно, использование кинетических уравнений к интегральной совокупности зарождающихся сфер и обсуждение полученных численных значений кинетических параметров становится некорректным.

Вместе с тем, сама форма кинетических кривых с резким спадом, сменяющимся более медленной динамикой, свидетельствует о двустадийном характере процесса. Это позволяет сделать обоснованный вывод о быстром сшивании приповерхностного слоя сферы, образовании плотной сетки.

Дальнейшая скорость процесса определяется диффузией ионов металла вглубь образующихся сфер.

Кроме того, возникает вопрос о правомерности приравнивания концентраций Ca^{2+} , Y^{3+} и Fe^{3+} внутри и вне сфер. Данное допущение делается для количественной оценки такого параметра реакции сшивания альгината, как соотношение мономера и сшивающего катиона в получаемых сферах: пмон/пмет (стр. 45-46). Отсюда следует

Замечание 5. Если фазовое равновесие достигнуто, то будут равны химические потенциалы компонентов, или активности, но никак не концентрации. (Коэффициенты активности не равны 1 в растворах электролитов и не могут быть равны в растворе и геле). Если фазовое равновесие не достигнуто, то даже равенство химических потенциалов нельзя предполагать. Таким образом тезис о равенстве концентраций неверен и оценка пмон/пмет некорректна. С другой стороны она не влияет на основные выводы диссертации.

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. 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.

Таким образом, соискатель Черных Иван Николаевич заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.13 Радиохимия.

Официальный оппонент:

Доктор химических наук,

Доцент кафедры физическая химия

Химического факультета

Федеральное государственное бюджетное

образовательное учреждение высшего образования

«Московский государственный университет

имени М.В.Ломоносова»

ИГНАТЬЕВА Наталия Юрьевна

29.05.2026