

Заключение диссертационного совета МГУ.014.6
по диссертации на соискание ученой степени кандидата наук
Решение диссертационного совета от «25» марта 2026 г. № 185

О присуждении Золотовой Алёне Сергеевне, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата химических наук.

Диссертация «Биосовместимые носители для транспортировки радионуклидов меди и антиопухолевых агентов» по специальности 1.4.13 Радиохимия (химические науки) принята к защите диссертационным советом «11» февраля 2026, протокол № 177.

Соискатель Золотова Алёна Сергеевна, 1996 года рождения, с 01.10.2020 по 30.09.2024 года обучалась в очной аспирантуре кафедры радиохимии химического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова».

Соискатель работает редактором в обществе с ограниченной ответственностью «Лаборатория знаний».

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

Научный руководитель – доктор химических наук, **Орлова Марина Алексеевна**, ведущий научный сотрудник лаборатории радиофармацевтической химии кафедры радиохимии химического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова».

Официальные оппоненты:

Герман Константин Эдуардович – доктор химических наук, главный научный сотрудник с возложением обязанностей заведующего лабораторией химии технеция Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт физической химии и электрохимии им. А. Н. Фрумкина Российской академии наук;

Лопина Ольга Дмитриевна – доктор биологических наук, профессор, ведущий научный сотрудник кафедры биохимии биологического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова»;

Казиков Андрей Геннадьевич - кандидат химических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории радиохимии Федерального государственного бюджетного учреждения науки Ордена Ленина и Ордена Октябрьской Революции Институт геохимии и аналитической химии им. В. И. Вернадского Российской академии наук - дали положительные отзывы на диссертацию.

Выбор официальных оппонентов обосновывался тем, что **Герман Константин Эдуардович** является признанным специалистом в области радио- и биоорганической химии; **Лопина Ольга Дмитриевна** – эксперт в области биохимии и медицинской химии; **Казиков Андрей Геннадьевич** – специалист в области радиохимии и применения различных радионуклидов для медицинских

целей. Публикации официальных оппонентов близки по своей направленности к теме рассматриваемой диссертационной работы.

Соискатель имеет 11 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации 7 статей, опубликованных в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных для защиты в диссертационном совете МГУ по специальности 1.4.13 Радиохимия (химические науки):

1. Золотова А.С., Особенности сорбции меди и эффекторов NO-синтазы на гидроксипатите и влияние бычьего сывороточного альбумина на процесс сорбции / Золотова А.С., Трофимова Т.П., Северин А.В., Орлова М.А. // Известия Академии наук. Серия химическая, 2025, Т. 74, № 1, С. 256-260. EDN: VEALGS (Импакт-фактор 0,831 (РИНЦ), 2.6 п.л./авторский вклад 60%);
Zolotova A.S., Sorption of copper and NO synthase effectors on hydroxyapatite and effect of bicine serum albumin on the sorption process / Zolotova A.S., Trofimova T.P., Severin A.V., Orlova M.A. // *Russian Chemical Bulletin*, 2025, V. 74, № 1, pp. 256-260. EDN: UJUAAU (Импакт-фактор 0,31 (SJR), 2.6 п.л./авторский вклад 60%);
2. Золотова А.С., Микрогели на основе карбоксиметилцеллюлозы как мультифункциональные носители для иммобилизации ингибитора и активатора индуцибельной NO-синтазы / Золотова А.С., Орлова М.А., Спиридонов В.В., Трофимова Т.П., Лупатов А.Ю., Ярославов А.А., Калмыков С.Н. // Известия Академии наук. Серия химическая, 2025, Т. 74, № 1, С. 252-255. EDN: CURWSW (Импакт-фактор 0,831 (РИНЦ), 1.95 п.л./авторский вклад 70%);
Zolotova A.S., Microgels based on carboxymethylcellulose as multifunctional carriers for immobilization of inhibitor and activator of inducible NO synthase / Zolotova A.S., Orlova M.A., Spiridonov V.V., Trofimova T.P., Lupatov A.Yu., Yaroslavov A.A., Kalmykov S.N. // *Russian Chemical Bulletin*, 2025, V. 74, № 1, pp. 252-255. EDN: ICVTTV (Импакт-фактор 0,31 (SJR), 1.95 п.л./авторский вклад 70%);
3. Орлова М.А., Радиационная стабильность микрогелей карбоксиметилцеллюлозы, связанной ионами меди / Орлова М.А., Трофимова Т.П., Золотова А.С., Ларенков А.А., Орлов А.П., Бородков А.С., Спиридонов В.В. // Известия Академии наук. Серия химическая, 2022, № 11, С. 2515-2518. EDN: JTLEYZ (Импакт-фактор 0,831 (РИНЦ), 1.95 п.л./авторский вклад 50%);
Orlova M.A., Radiation stability of carboxymethylcellulose microgels cross-linked by copper ions / Orlova M.A., Trofimova T.P., Zolotova A.S., Larenkov A.A., Orlov A.P., Borodkov A.S., Spiridonov V.V. // *Russian Chemical Bulletin*, 2022, V. 71, № 11, pp. 2515-2518. EDN: VHKTZN (Импакт-фактор 0,31 (SJR), 1.95 п.л./авторский вклад 50%);
4. Orlova M.A., *In vivo* behavior of carboxymethylcellulose based microgels containing ^{67}Cu / Orlova M.A., Spiridonov V.V., Badun G.A., Trofimova T.P., Orlov A.P., Zolotova A.S., Priselkova A.B., Aleshin G.Yu., Chernysheva M.G., Yaroslavov A.A., Kalmykov S.N. // *Mendeleev Communications*, 2022, V. 32, № 5, pp. 658-660. EDN: OXKFYB (Импакт-фактор 1.7 (JIF), 1.3 п.л./авторский вклад 40%);
5. Orlova M.A., Complexes of carboxymethylcellulose with Cu^{2+} -ions as a prototype of antitumor agent / Orlova M.A., Spiridonov V.V., Orlov A.P., Zolotova N.S., Lupatov A.Yu., Trofimova T.P., Kalmykov S.N., Yaroslavov A.A. // *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 2022, V. 632, P. 127814. EDN: PDKSHT (Импакт-фактор 5.4 (JIF), 2.6 п.л./авторский вклад 60%);
6. Орлова М.А., Комплексы меди: цитотоксичность и возможности транспорта / Орлова М.А., Трофимова Т.П., Золотова Н.С., Иванов И.А., Спиридонов В.В., Прошин А.Н., Бородков А.С., Ярославов А.А., Орлов А.П. // Известия Академии наук. Серия химическая, 2019, № 10, С. 1933-1939. EDN: ZTAUPB (Импакт-фактор 0,831 (РИНЦ), 3 п.л./авторский вклад 50%);
Orlova M.A., Copper complexes: cytotoxicity and transport possibilities / Orlova M.A., Trofimova T.P., Zolotova N.S., Ivanov I.A., Spiridonov V.V., Proshin A.N., Borodkov A.S., Yaroslavov A.A., Orlov A.P. // *Russian Chemical Bulletin*, 2019, V. 68, № 10, pp. 1933-1939. EDN: WUXBVE (Импакт-фактор 0,31 (SJR), 3 п.л./авторский вклад 50%);
7. Орлова М.А., Специфические свойства гидроксипатита как потенциального транспортера ионов меди и её комплексов / Орлова М.А., Николаев А.Л., Трофимова Т.П., Северин А.В., Гопин А.В., Золотова Н.С., Долгова В.К., Орлов А.П. // Известия Академии наук. Серия химическая, 2019, № 5, С. 1102-1108. EDN: JUGYUC (Импакт-фактор 0,831 (РИНЦ), 3.9 п.л./авторский вклад 50%);
Orlova M.A., Specific properties of hydroxyapatite as a potential transporter of copper ions and its complexes / Orlova M.A., Nikolaev A.L., Trofimova T.P., Severin A.V., Gopin A.V., Zolotova N.S., Dolgova V.K., Orlov A.P. // *Russian Chemical Bulletin*, 2019, V. 68, № 5, pp. 1102-1108. EDN: BVHUFW (Импакт-фактор 0,31 (SJR), 3.9 п.л./авторский вклад 50%)

На автореферат поступило 5 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, а именно: (1) Сравнение сорбции ионов меди на гидроксипатите (ГАП), полученным различными способами, показало, что медь сорбируется на ГАП необратимо, особенно высокую сорбционную емкость имеет ГАП, полученный ферментативным способом. Сорбционная емкость в значительной степени зависит от кристаллической структуры, морфологии и размеров частиц. Показана способность ионов меди замещать ионы кальция в структуре ГАП. Показано влияние момента введения ионов меди при сокристаллизационном методе получения ГАП; (2) Для комплексов меди с N-(5,6-дигидро-4Н-1,3-тиазин-2-ил)бензамида (L^1) различного состава методом РСА получены их кристаллические структуры, характеризующиеся наличием в составе одного из комплексов не только Cu(II), но и смешанной валентности Cu(II)-Cu(I). Изменение структуры комплексов оказывает заметное влияние на их цитотоксичность по отношению к клеточной линии *Jurkat* и лимфоцитам здоровых доноров; (3) Описаны особенности образования двух- и трехкомпонентных медьсодержащих микрогелей на основе карбоксиметилцеллюлозы (КМЦ) за счет образования электростатических контактов ионов меди и электростатического связывания пиримидинового (/тиазинового/иминного) фрагмента с карбоксильными группами полимера; (4) Впервые получены микрогели, содержащие ^{67}Cu . Показано, что КМЦ может служить мультифункциональным наноконтейнером для эффекторов NO-синтазы, а также стабильных и радиоактивных изотопов меди. При этом цитотоксичность таких двух- и трехкомпонентных систем зависит от содержания меди и структуры лигандов в их составе; (5) Впервые определена радиационная стабильность микрогелей КМЦ- $^{67}\text{Cu}^{2+}$, показана перспективность их применения в условиях величин поглощенных доз, соответствующих используемым в медицине. На основе двойного мечения ^{67}Cu -КМЦ, ^3H -КМЦ и ^3H -КМЦ-Cu в модельном эксперименте с использованием лабораторного животного показана способность выведения микрогелей через почки.

Практическая и теоретическая значимость работы заключается в следующем: полученные данные являются основой для возможного использования ГАП и КМЦ в качестве моно- и мультиплатформ-носителей компонентов в составе потенциальных радиофармацевтических препаратов.

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. ГАП является перспективным носителем для радионуклидов меди благодаря его высокой адсорбционной способности по отношению к ионам меди, при этом наблюдается замещение ионов кальция из ГАП на ионы меди и не наблюдается процесса десорбции;
2. Медь в комплексах с L^1 имеет валентность (II) или смешанную (II и I) в зависимости от способа получения, что соответствует различной кристаллической структуре. Комплексы с L^1 , меченные ^{67}Cu с носителем и без носителя, показали недостаточную устойчивость в организме мышей, чем была обоснована необходимость использования наноплатформы-носителя;

3. Механизм образования двух- и трехкомпонентных медьсодержащих микрогелей на основе КМЦ включает образование электростатических контактов ионов меди и электростатического связывания пиримидинового/тиазинового фрагмента лиганда с карбоксильными группами полимера;

4. Цитотоксичность трехкомпонентных микрогелей (наноносителей для ^{67}Cu) на основе КМЦ в заметной степени зависит от содержания меди и строения лигандов в их составе, под их воздействием может достигаться значительная величина терапевтического окна (ТИ) между здоровыми и лейкемическими клетками. Такие носители перспективны для одновременной доставки радионуклидов ^{67}Cu и эффекторов NO-синтазы (лигандов);

5. Микрогели КМЦ- $^{67}\text{Cu}^{2+}$ показали высокую радиационную стабильность в условиях поглощенных доз, соответствующих используемым в медицине (потеря ионов меди менее 3%). Кроме того, микрогели способны выводиться из организма мышей, в том числе через почки, что показано методом двойного мечения (^{67}Cu -КМЦ и ^3H -КМЦ).

Личный вклад автора заключается в критическом обзоре литературных данных, в получении всех экспериментально полученных результатов (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 проделаны лично, остальные данные получены в соавторстве, указанном в диссертационной работе), а также в их обсуждении и написании статей. Личный вклад автора в совместные публикации основополагающий.

На заседании «25» марта 2026 года диссертационный совет принял решение присудить Золотовой Алёне Сергеевне ученую степень кандидата химических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 17 человек, из них 5 докторов наук по специальности 1.4.13 Радиохимия (химические науки), участвовавших в заседании, из 23 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за - 17, против - 0, недействительных бюллетеней - 0.

Председатель диссертационного совета,
доктор химических наук, академик РАН

_____/Калмыков С.Н./

Ученый секретарь диссертационного совета
кандидат химических наук

_____/Северин А.В./

«25» марта 2026 г.