

**ОТЗЫВ официального оппонента
на диссертацию на соискание ученой степени
кандидата химических наук Хабировой Софьи Юрьевны
на тему: «Функционализированные макроциклическими лигандами
наночастицы оксида церия (IV) и гексаферрита стронция для
хелатирования ^{65}Zn , ^{207}Bi , ^{44}Sc »
по специальности 1.4.13. Радиохимия**

Представленная диссертация посвящена изучению конъюгатов наночастиц диоксида церия и гексаферрита стронция и их комплексов с радионуклидами. Относительно новым направлением исследований в ядерной медицине для ранней диагностики и эффективного лечения онкологических заболеваний является разработка биосовместимых наноматериалов, меченных радионуклидами. Выбранные наночастицы оксида церия (IV) и гексаферрита стронция в качестве носителей имеют огромный потенциал, так как сами по себе обладают интересными для биомедицинских применений свойствами. Учитывая ориентированность современных исследований, направленных на создание комбинированных радиофармпрепаратов, а также недостаточную разработанность данного научного направления, подробное исследование меченных структур наночастица-лиганд-радионуклид с точки зрения возможности применения их в ядерной медицине подчеркивает **актуальность и научную новизну работы.**

Автором обоснована актуальность темы диссертации и сформулирована **цель работы**, которая заключалась в разработке методики получения поверхностно-модифицированных азакраун-эфирами наночастиц диоксида церия и гексаферрита стронция и апробации полученных конъюгатов для использования в качестве платформ для радиофармпрепаратов. Также поставлены конкретные **задачи** исследования, которые были последовательно решены в ходе выполнения работы.

Результаты исследования имеют **практическую ценность**, демонстрируя возможность синтеза новых конъюгатов на основе наночастиц

гексаферрита стронция и диоксида церия с бифункциональными производными азакраун-эфиров, меченных радионуклидами скандия, цинка и висмута. Полученные данные о стабильности комплексных соединений и их распределении в организме могут быть полезны в дальнейших исследованиях аналогичных функционализированных наночастиц.

Работа изложена на 122 страницах, содержит 50 рисунков, 9 таблиц и 217 литературных источников. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, экспериментальной части, результатов и обсуждений работы, заключения, выводов, списка литературы, а также включает список условных обозначений и сокращений.

Во введении обоснована актуальность работы, сформулированы цель и задачи исследования, новизна работы и область практического применения, приведены положения, выносимые на защиту, указаны данные об апробации работы. **Литературный обзор** полностью охватывает фокус работы, в нем описаны биофизические и химические свойства исследуемых материалов (оксида церия (IV) и гексаферрита стронция), приведено описание радионуклидов, предназначенных для диагностических или терапевтических применений, а также способы мечения наночастиц радионуклидами, дан обзор существующих бифункциональных хелатирующих агентов. Обзор литературы является достаточно полным и формирует представление о предмете исследования. В конце даны выводы из анализа литературных данных, которые позволили четко обосновать сформулированные во введении цели и задачи работы и выбрать необходимые физико-химические методы для их выполнения. В **экспериментальной части** диссертант описывает используемые приборы и реактивы, методы выделения радионуклидов, синтез конъюгатов наночастиц, получение комплексных соединений и их анализ, а также условия проведения *in vitro* и *in vivo* экспериментов. В разделе **обсуждений результатов** логично и последовательно представлены данные, достоверность которых не вызывает сомнений. Выбранные методики синтеза

наночастиц, их характеристика, а также способы модификации линкерами и лигандами обоснованы. Автор подробно обсуждает условия образования меченых комплексных соединений с радионуклидами и их устойчивость, а в заключительной части представляет данные о биораспределении комплексов.

Сформулированные **выводы** согласуются с поставленными в работе задачами, являются достоверными и обоснованными ввиду использования большого количества различных современных методов исследования и тщательному анализу полученных данных.

Автореферат в полной мере отражает основное содержание диссертации. Основные результаты работы опубликованы в 13 печатных изданиях, из них 4 статьи в рецензируемых научных изданиях, индексируемых международными базами данных (Web of Science, Scopus, RSCI) и 9 тезисов докладов на международных и российских научных конференциях.

Тем не менее, по диссертации имеются следующие вопросы и замечания:

- 1) Для неорганических материалов анализ структуры проводили методом электронной дифракции. Данный метод действительно позволяет установить кристаллическую структуру вещества, однако только в локальной области. Насколько репрезентативно данные ЭД представляют наличие/отсутствие других фаз в объемном образце? Были ли использованы какие то другие методы подтверждения фазового состава?
- 2) На каком количестве наночастиц было произведено измерение размеров по данным просвечивающей электронной микроскопии? Достаточно ли этого количества для построения графика распределения по размерам?
- 3) «Более того, наличие колебаний связей в спектрах комбинационного рассеяния органических молекул подтверждает изменение структуры поверхности наночастиц диоксида церия.». Ни в тексте диссертации, ни на рисунке 21 не указано, что за сигналы на спектре КР отвечают за колебания связей органических молекул. Более того, спектры образца CeO_2 и CeO_2 -ECH-

NH_2 вообще не различаются. Стоит отметить, что по данным ИК спектроскопии действительно можно отметить появление новых сигналов после поверхностной модификации, но вот для спектров КР данное утверждение можно поставить под сомнение.

4) В тексте диссертации приведены данные измерения дзета-потенциала, но не приведены данные по измерению гидродинамического размера. Эти данные стоило бы привести в тексте диссертации, так как они являются важным физико-химическим параметром, необходимым для характеристики водных растворов наночастиц.

5) На мой взгляд термин «биологические значимые среды» не является верным. Вероятно стоило бы написать «физиологические условия». А с учетом того, что под такими буферами подразумеваются растворы с 0,9% NaCl и ацетатом аммония, то и «физиологическими условиями» это не стоит называть. Скорее более верным будет термин «среды с физиологическими значениями pH и ионной силы».

6) Не совсем понятно, что происходит с наночастицами оксида церия и гексаферрита стронция после внутривенного введения. Для наночастиц церия через 4 часа после введения существенно возрастает доля изотопа в печени и селезенке. Можно предположить, что это происходит за счет захвата из крови, однако данные по концентрации в крови не приведены.

7) В диссертации присутствуют опечатки: «% введенной доза на грамм органа повышается до 20»; «медленном выведении медленном выведении»

Вместе с тем, указанные выше 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 именно следующим ее направлениям: методы выделения, разделения и очистки радиоактивных элементов и изотопов; получение и идентификация

меченных соединений; методы радиохимического анализа; метод радиоактивных индикаторов; химические аспекты использования радионуклидов в биологии и медицине. Работа соответствует 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 Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова.

Таким образом, соискатель Хабирова Софья Юрьевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.13 Радиохимия (химические науки).

Официальный оппонент:

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

тел.: +7(903)5864777, e-mail: abakumov_ma@rsmu.ru

Специальность, по которой официальным оппонентом защищена диссертация: 03.01.04 – «Биохимия», 03.01.06 – «Биотехнология»

Абакумов Максим Артемович