

Отзыв

официального оппонента доктора химических наук, профессора Александры Анатольевны Ревиной на диссертационную работу **Нуртдинова Руслана Фаритовича** «Получение радиофармацевтических препаратов направленного действия, меченных радионуклидами висмута и лютеция», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.01 – «Неорганическая химия»

В современной ядерной медицине разработка и получение новых радиофармацевтических препаратов для радионуклидной терапии и диагностики является быстроразвивающейся отраслью науки. В диссертационной работе Нуртдинова Руслана Фаритовича «Получение радиофармацевтических препаратов направленного действия, меченных радионуклидами висмута и лютеция» исследованы проблемы синтеза радиофармацевтических препаратов направленного действия для радиоиммунной терапии, найдены методы выделения, очистки радионуклидов и аналитического контроля качества получаемых препаратов.

Актуальность темы диссертационной работы Нуртдинова Р.Ф. не вызывает никаких сомнений ввиду того, что применяемые в настоящее время методы терапии злокачественных новообразований оказывают большой токсический эффект не только на пораженные участки, но и на здоровые клетки. Применение таких радионуклидов как ^{212}Bi и ^{177}Lu , закрепленных к нацеливающему агенту, позволяет создать высокую дозу в очаге поражения. В ходе проведенных исследований Нуртдинову Р.Ф. удалось разработать технологию получения отечественного радиофармацевтического препарата, включающего в свой состав радионуклид (^{212}Bi , ^{177}Lu или др.), бифункциональный хелатор (DOTA или DTPA), линкер и специфичный к рецептору HER2/neu нацеливающий агент. Использование в качестве рецептороспецифичного агента моноклонального миниантитела 4B5 позволяет решить проблемы, присущие полноценным антителам. В работе предлагается использовать разработанную биологическую платформу как универсальную, с

возможность закрепления различных хелатирующих групп и радионуклидов. Это позволяет решать конкретную актуальную задачу в ядерной медицине - создание новых отечественных таргетных препаратов в онкологии.

На основании полученных экспериментальных данных в диссертационной работе Нуртдинова Р.Ф. предложены технологические схемы получения радионуклидов и препаратов на их основе, а также действующие опытные установки, позволяющие получать дистанционно радиофармацевтические препараты. Таким образом, полученные в ходе исследований научные результаты, были доведены до опытных партий радиофармацевтического препарата, позволившие провести первичное биологическое тестирование и последующие доклинические исследования, что делает диссертационную работу Нуртдинова Р.Ф. *актуальной* с научной и практической точек зрения.

Общая характеристика диссертационной работы

Представленная диссертационная работа состоит из введения, обзора литературы, методической части, экспериментальной части, обсуждения результатов, выводов и двух приложений. Работа представлена на 138 страницах, которые включают 39 рисунков, 11 таблиц и список литературы из 120 источников.

В первой главе представлен обзор литературы по терапевтическим радионуклидам направленного действия. Представлен анализ различных методов доставки - моноклональных антител, их фрагментов, пептидов. Все они соединены с радиоактивным металлом посредством бифункционального хелатирующего агента через линкер, что должно удовлетворять требованиям стабильности всей конструкции. В качестве целевого в данной биологической конструкции предложен рецептор HER2/neu, являющийся эпидермальным фактором роста, который связывается с антителом 4D5 (в данном случае его фрагментом).

Во второй главе, в методической части диссертационной работы представлено используемое оборудование и методики работы на нем. Рассмотрены методы: определения количества хелаторов в растворе, определения молекулярной массы конъюгата, определения эффективности меченая биологической конструкции, а также приведено описание работы радионуклидных генераторов, на которых происходила наработка элюатов.

В третьей главе представлены методы и результаты выделения радионуклидов. Исходным сырьем для наработки изотопов радионуклидов ^{212}Bi и ^{212}Pb служил ^{233}U , дочерним продуктом распада которого является смесь изотопов тория ^{229}Th и ^{228}Th . С помощью экстракционных методов изотопы тория были выделены и сорбированы на ионообменную смолу, с которой происходил унос газообразного радона и его дальнейший распад до ^{212}Pb . Использование автором данной работы этого метода позволило получить продукт без примеси материнского радионуклида.

Следует отметить тот факт, что используемые радионуклидные генераторы позволяют управлять ими дистанционно, без непосредственного участия оператора. Автором показано, что использование данной схемы позволяет получать радионуклиды с активностью до 65% от исходной.

Представлены теоретические и практические аспекты получения радионуклида ^{177}Lu . В качестве метода получения данного изотопа автором была выбрана схема облучения ^{176}Yb с последующим электрохимическим разделением лютеция и иттербия. Совмещение процессов цементации и электролиза растворов является технологически удобным методом. Дальнейшая хроматографическая очистка позволяет получать элюат в пригодной для мечения форме.

В четвертой главе представлены методы включения радионуклидов в конъюгаты молекул. Автором приведен теоретический обзор результатов, описывающих поведение ионов висмута в водных растворах. Методика мечения, представленная для данных радионуклидов, позволяет получить продукт с радиохимическим выходом более 80%.

Контроль качества получаемого препарата проводится методом эксклюзионной хроматографии при использовании миниколонок GE PD MidiTrap-G25. Автором представлено определение стабильности препаратов в различных физиологических средах. Показано, что препараты с ^{177}Lu стабильны на протяжении 7 суток (радиохимическая чистота более 97% в сыворотке крови человека и более 90% в изотоническом растворе).

Завершает раздел получения меченных биоконъюгатов описание работы модуля синтеза, который позволял в автоматическом режиме осуществлять синтез радиофармпрепаратов.

Автором приведено всесторонне рассмотрение процессов получения меченных радиофармацевтических препаратов, некоторые используемые решения отличаются простотой технических решений, что связано с глубоким анализом и пониманием механизма происходящих физико-химических процессов.

Несмотря на очевидные достоинства диссертационной работы, можно сделать некоторые замечания:

1. Приведены данные по стабильности препаратов с закрепленным изотопом ^{177}Lu . Результаты по изучению стабильности комплексов с изотопом висмута ^{212}Bi не приведены, но ведь эти радионуклиды по своим ядерно-физическим свойствам отличаются кардинально.

2. Использование гель-фильтрационных колонок для определения качества препарата не совсем оправдано. Возможно, более информативным методом было бы использование тонкослойной хроматографии или оптических методов.

3. Стр. 24. «Для проведения реакции мечения использовались пробирки типа Eppendorf объемом 2 мл». *Мечения Чего и Чем?* - не сказано.

4. Стр. 26. Таблице 1. «Определение концентрации ДТРА в конъюгате» следует уточнить подписи соединений, которым соответствуют концентрации.

5. Стр.32. «Экстрактором служила оригинальная комбинация двух делительных воронок, перемешивание в которых осуществлялось барботированием....» - *каким газом?* - не указано. Кислородные эффекты в реакциях, сопровождающих технологические процессы в водно-органонеорганических средах требуют пояснения.

6. Встречаются опечатки и неточности формулировок при оформлении по тексту диссертационной работы. Например, Стр. 35. Торий наносился на смолу Dowex.... В каком виде?

Приведённые замечания не снижают теоретической, практической ценности и общей положительной оценки диссертационной работы Нуртдинова Руслана Фаритовича.

Диссертационная работа Нуртдинова Руслана Фаритовича «Получение радиофармацевтических препаратов направленного действия, меченных

радионуклидами висмута и лютетия», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.01 - Неорганическая химия, является по своей новизне, актуальности, практической значимости полученных результатов завершённым научным исследованием.

Диссертационная работа полностью соответствует п. 9 «Положения о присуждении научных степеней» (утверждено постановлением правительства РФ № 842 от 24 сентября 2013 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата химических наук, а её автор **Нуртдинов Руслан Фаритович** заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.01 – «Неорганическая химия» и области исследования «Процессы комплексообразования и реакционная способность координационных соединений. Реакции координированных лигандов», отрасли химические науки.

14. 09. 2018 г.

Официальный оппонент, доктор химических наук, профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории электронных и фотонных процессов в полимерных наноматериалах Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт физической химии и электрохимии им. А.Н. Фрумкина»
Российской академии наук
Тел. +7(903)261-57-31, e-mail: alex_revina@mail.ru



Ревина
Александра Анатольевна

119071, г. Москва, Ленинский пр., 31, корп.4
Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт физической химии и электрохимии им. А.Н. Фрумкина»
Российской академии наук
Тел. +7(495)952-20-71, e-mail: usecretar@phyche.ac.ru
Подпись А.А. Ревиной заверяю
Учёный секретарь ИФХЭ РАН



Варшавская
Ираида Германовна.