

О Т З Ы В

на автореферат диссертации Ильиной Екатерины Алексеевны **«Разработка радиофармпрепарата на основе меченной технецием-99м 5-тио-D-глюкозы для медицинской диагностики»** на соискание учёной степени кандидата технических наук по специальности 05.17.02 – «Технология редких, рассеянных и радиоактивных элементов».

Диссертационная работа Ильиной Е.А. направлена на создание технологии синтеза радиофармацевтического препарата (РФП) на основе 5-тио-D-глюкозы, содержащей в качестве радиоактивной метки технеция-99м, что обусловлено исключительной ролью этого генераторного радионуклида (^{99m}Tc , $T_{1/2} = 6.02$ ч), применяемого в более 90 % всех исследований методом однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) и планарной сцинтиграфии (ПС). В настоящее время широко применяется меченный фтором-18 аналог глюкозы, 2- ^{18}F -фтор-2-дезоксид-D-глюкоза (^{18}F ФДГ) - уникальный радиотрейсер для диагностики опухолей и других заболеваний методом позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ). Исследование с ^{18}F ФДГ дает возможность определения регионарной скорости потребления глюкозы, которую невозможно получить ни одним из существующих методов.

Тем не менее, производство фтора-18 ($T_{1/2}$ 110 мин) требует циклотрона и является достаточно дорогостоящим, равно как и стоимость клинической дозы ^{18}F ФДГ. Поэтому в последние годы рассматривается возможность использования в качестве радиоактивной метки глюкозы более доступных и дешевых генераторных радионуклидов, в первую очередь, ^{99m}Tc . Однако введение этого изотопа в молекулу глюкозы сопровождается кардинальным изменением биохимических свойств, и изучение возможности применения соответствующих РФП в ОФЭКТ диагностике опухолей является крайне актуальным.

В качестве объекта исследования автором выбран хорошо известный меченный аналог глюкозы. 5-тио-D-глюкоза-^{99m}Tc, синтез которого описан в литературе, но данных о применении в исследованиях пациентов нет. Для возможного применения в России необходима разработка технологии получения РФП с высокой радиохимической и химической чистотой, позволяющей использовать радиотрейсер в доклинических исследованиях и подготовить на этой основе полный пакет документации для получения ФСП. Эта задача поставлена и выполнена автором в полном объеме, что указывает на высокую практическую значимость данной работы. Проведены различные исследования по выбору условий синтеза (растворитель, количества реагентов и др.), найдены оптимальные параметры, обеспечивающие получение 5-тио-D-глюкозы-^{99m}Tc с высоким радиохимическим выходом и, главное, очень высокой радиохимической чистотой (РХЧ) целевого меченого продукта. Эти исследования проводились в совокупности с изучением устойчивости РФП, что немаловажно для его будущего практического применения. Были подобраны условия анализа РХЧ конечного продукта методом радиоТСХ, обозначены все параметры контроля качества и предельные или граничные условия для заполнения таблицы «Спецификация» на данный РФП и, соответственно, условия анализа каждого компонента различными аналитическими методами. В ограниченном объеме проведено исследование функциональной пригодности 5-тио-D-глюкозы-^{99m}Tc на лабораторных животных с привитой карциномой Льюиса (LLC) в мышце левой задней конечности.

В целом работа Ильиной Е.А. очень хорошо продумана и спланирована, включает все необходимые этапы исследования РФП, подтвердившие перспективность его использования в ОФЭКТ диагностике опухолей.

В качестве замечаний и вопросов к автореферату можно сформулировать следующие:

1. В автореферате автор цитирует две работы по синтезу меченных технецием-^{99m} производных глюкозы и сравнивает свои условия синтеза с данными этих авторов. Вместе с тем не рассматривается недавняя работа:

Seidensticker, M. et al., «Tumor cell uptake of ^{99m}Tc -labeled 1-Thio- β -D-glucose and 5-Thio- β -D-glucose in comparison with 2-Deoxy-2-[^{18}F]-Fluoro-D-Glucose In Vitro: Kinetics, Dependencies, Blockage and Cell Compartment of Accumulation. *Molecular Imaging and Biology*, 2014, 16: 189-198» (возможно, она рассмотрена в тексте диссертации).

Сравнивая условия синтеза «5-тио-D-глюкоза, ^{99m}Tc », хотелось бы уточнить, на чем основано использование такого большого количества субстрата - 15 мг 5-тио-D-глюкозы в методике диссертанта, тогда как в вышеупомянутой работе применялось всего 0.2-2.0 мг субстрата? При этом получаемый немецкими авторами РФП отличался очень высокой (99%) радиохимической чистотой и стабильностью в течение 24 часов, подтвержденными данными радио ВЭЖХ.

2. В третьей главе (стр. 14 автореферата) сказано: «Вместе с тем, было установлено, что субстанция хорошо растворима в хроматографической смеси $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH} : \text{NH}_4\text{OH} : \text{H}_2\text{O} \div 2 : 5 : 5$, что позволяет ее использовать в качестве подвижной фазы для проведения анализа продуктов меченая 5-тио-D-глюкозы наряду с ацетоном.и здесь отдельно следует отметить, что в этой подвижной фазе на линии старта остаются восстановленный $^{99m}\text{Tc}(\text{IV})$ и его оксид $^{99m}\text{TcO}_2$, что также позволяет проводить определение этих радиохимических примесей в РФП».

Логично было бы использовать именно эту разработанную автором подвижную фазу для анализа РХЧ. Но на рис. 7 приводится «радиохроматограмма РФП «5-тио-D-глюкоза, ^{99m}Tc »», подвижная фаза – ацетон. В этих условиях пятно продукта (автор почему-то избегает использования термина R_f) располагается очень близко к старту, но не отмечено, где в этих условиях будут находиться восстановленный $^{99m}\text{Tc}(\text{IV})$ и его оксид $^{99m}\text{TcO}_2$. Чем обоснован выбор в качестве подвижной фазы ацетона?

3. На стр. 19 автор пишет: «на полученных сцинтиграммах рисунка 8 отчетливо просматривается область повышенного накопления РФП на бедре левой задней конечности. Здесь, в отличие от правой (здоровой) задней

конечности. уровень накопления составляет 6,5 %, что является достаточным для надежной визуализации опухоли. Полученные результаты удовлетворяют стандартным требованиям к подобным препаратам (6 - 7%), что доказывает функциональную пригодность разработанного препарата».

Обычно уровень накопления РФП в опухоли отражается значением опухоль/мышца (tumour/muscle ratio), хотелось бы знать эти значения, а не только процент накопления. Не хватает хотя бы краткого описание сцинтиграфического или ОФЭКТ исследования в подписи к рис. 9. Непонятно, возрастает или уменьшается накопление во времени; нет обсуждения динамики накопления, не сказано, сколько животных было использовано в данных экспериментах и не проведен статистический анализ. Поэтому сделанный автором вывод о функциональной пригодности РФП нуждается в дополнительном подтверждении.

В качестве пожелания (но ни в коем случае не замечания) автору можно предложить провести сравнительное изучение накопления ^{18}F -ФДГ на той же экспериментальной модели опухоли. В вышеупомянутой работе Seidensticker, M. et al. такое сравнительно исследование проведено на клеточных линиях, и его результаты указывали на удерживание препарата «5-тио-D-глюкоза, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ » лишь в клеточной мембране. Проведение такого исследования на животных с привитыми опухолями было бы более информативным.

Заданные вопросы и замечания не снижают общей высокой оценки диссертационной работы.

Автореферат диссертации качественно оформлен; материал изложен ясным и понятным языком. Результаты экспериментов достаточно наглядно продемонстрированы соответствующим графическим материалом. Выводы и положения, выносимые на защиту, в основном соответствуют полученным результатам. По материалам диссертации опубликована 21 научная работа, из них 8 статей в рецензируемых научных журналах, включенных в перечень ВАК. 2 патента РФ на изобретения, тезисы 11 докладов и материалов международных и всероссийских научных конференций.

Считаю, что в целом диссертация Ильиной Е.А. является законченным научным исследованием, посвященным актуальной проблеме - получению перспективного радиофармацевтического препарата - 5-тио-D-глюкоза, ^{99m}Tc, для радионуклидной диагностики опухолей методом ОФЭКТ - соответствует требованиям ВАК и критериям п.9 "Положения о присуждении учёных степеней", утверждённого постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. N 842, ВАК РФ (Положение п. 9), предъявляемым к диссертации на соискание ученой степени кандидата технических наук по специальности 05.17.02 – Технология редких рассеянных и радиоактивных элементов, а ее автор заслуживает присвоения искомой ученой степени.

Зав. лабораторией радиохимии
Федерального государственного бюджетного
учреждения науки Институт мозга человека
им. Н.П. Бехтеревой Российской академии наук,
кандидат химических наук

Красикова Раиса
Николаевна

№ 12.5

Красикова Раиса Николаевна
Адрес: ИМЧ РАН, ул. Ак. Павлова д.9,
197376, Санкт-Петербург
Тел: +7 812 670 0952
@mail: raisa@ihb.spb.ru



Подпись Красикова Р.Н.

удостоверяю

Зав. отделом кадров ИМЧ РАН

[Handwritten signature]

Почтовый адрес организации
ИМЧ РАН, ул. Ак. Павлова д.9,
197376, Санкт-Петербург
Тел: +7 812 234 13 90
@mail: office@ihb.spb.ru