

ОТЗЫВ ЧЛЕНА ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА

на диссертацию Насир Задеха Мортезы на тему: «Метод твердофазной экстракции для получения меченного фтором-18 флюмазенила, радиофармпрепарата для позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ)», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.14 – Радиохимия.

Диссертация Насир Задех Мортезы посвящена разработке метода твердофазной экстракции для получения меченного фтором-18 флюмазенила и изучению структуры рецепторов мозга человека и определяемой ею специфичности связывания рецепторов с радиолигандами. Метод позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ) дополняет диагностический процесс информацией о физиологических и метаболических расстройствах в очагах поражения, что существенно уточняет характеристику заболевания. Современная диагностика практически невозможна без применения радиоизотопов, а информация, получаемая при использовании радиофармпрепаратов (РФП), меченных позитронными излучателями, является уникальной в отношении понимания этих процессов. Для исследования плотности центральных бензодиазепиновых рецепторов в мозге человека методом ПЭТ в настоящее время применяется флюмазенил, меченный изотопами углерод-11 и фтор-18. При этом $[^{18}\text{F}]$ флюмазенил является наиболее перспективным препаратом: относительно большой период полураспада фтора-18 позволяет получать в одном синтезе несколько клинических доз препарата, варьировать в широких пределах время сканирования, а также доставлять препарат в клиники, не имеющие собственного циклотронно-радиохимического комплекса. $[^{18}\text{F}]$ флюмазенил с успехом применяется в диагностических целях для определения точного места локализации эпилептического очага. Такая информация является очень важной при хирургическом лечении эпилепсии. Эти препараты также используются для исследования последствий инсульта, хронического алкоголизма, в диагностике болезни Альцгеймера и некоторых других патологий в центральной нервной системе.

Таким образом, разработка и совершенствование метода синтеза меченого флюмазенила для использования в ПЭТ является актуальной задачей. Основным фактором, тормозящим широкое клиническое применение $[^{18}\text{F}]$ ФМЗ, является использование метода полупрепаративной

высокоэффективной жидкостной радиохроматографии для очистки препарата, освобождение его от радиохимических и химических примесей. Длительная (30-40 мин), сложная и трудоемкая процедура очистки сопряжена с большими потерями радиоактивного продукта, кроме того, плохо поддающаяся автоматизации, что в свою очередь, не позволяет работать с высокими уровнями активности, необходимыми для рутинного применения.

Широко распространенным альтернативным методом является твердофазная экстракция (ТФЭ), позволяющая получать РФП с параметрами качества, удовлетворяющими клиническому применению.

Решение проблемы разделения соединений-аналогов, одно из которых радиоактивное соединение, полученное без добавления носителя, имеет важное значение во многих областях радиохимии. Выделение методом ТФЭ радиофторированного соединения из реакционной смеси, содержащей субстрат нитро-аналог, является нетривиальной задачей, на поиски решения которой направлены усилия многих ученых, работающих в области получения РФП для ПЭТ. Поэтому **актуальность и практическая значимость** темы диссертации не вызывает сомнений.

Таким образом, целью настоящей работы являлась разработка метода ТФЭ для разделения [^{18}F]флюмазенила и его нитро-аналога. Создание новой эффективной радиохимической технологии, основанной на экспресс-методе ТФЭ, для получения [^{18}F]ФМЗ, радиофармпрепарата для визуализации ГАМК-рецепторов методом ПЭТ.

Диссертация изложена на 114 страницах на русском языке и на 107 страницах на английском языке и включает 6 глав. В работе **впервые** была показана принципиальная возможность использования метода ТФЭ в процессе получения [^{18}F]ФМЗ. Изучение влияния параметров реакции радиофторирования на эффективность процесса введения метки, а также параметров ТФЭ было положено в основу методики фракционного элюирования, разработанной для разделения [^{18}F]ФМЗ и предшественника. Было выполнено сравнение разработанного метода ТФЭ и традиционного метода ВЭЖХ для применения в синтезе [^{18}F]ФМЗ. Таким образом была предложена новая эффективная радиохимическая технология для получения радиолиганда [^{18}F]ФМЗ.

Нужно особо подчеркнуть **практическую ценность** работы. Радиофармпрепарат [^{18}F]ФМЗ особенно эффективен при ПЭТ визуализации эпилептогенного очага при фармакорезистентных формах эпилепсии. Он

также применяется в клинических исследованиях различных видов депрессий, определении рецепторного статуса мозга после ишемического инсульта и т.д. Разработанная технология, базирующаяся на выделении и очистке целевого продукта методом ТФЭ, позволяет получить за меньшее время в одном синтезе в несколько раз больше клинических доз препарата, чем при использовании традиционного метода полупрепаративной ВЭЖХ. В целом диссертационная работа производит впечатление законченного и самостоятельного научного исследования, имеющего несомненную теоретическую и практическую значимость. **Достоверность** представленных результатов и обоснованность сделанных выводов не вызывают сомнений.

Автор работы лично участвовал во всех исследованиях, самостоятельно выполнял обработку экспериментальных данных, автору принадлежит идея разработки метода ТФЭ для разделения соединений с близкими физико-химическими характеристиками: меченного фтором-18 флюмазенила, полученного без добавления изотопного носителя, и его предшественника в реакции радиофторирования – нитромазенила.

Основные положения диссертации достаточно полно отражены в научных публикациях. Основные результаты диссертационной работы представлены в трех рецензируемых печатных изданиях и шести тезисах докладов. Материалы диссертации докладывались автором на российских и международных конференциях.

В качестве замечаний нужно отметить следующее.

1. В разделе 4.3.1. очень кратко описан эксперимент по измерению и расчету величин активностей синтезированного препарата, требуются пояснения, каким образом из стартовой активности в 30 ГБк получали активность препарата в 1,1 ГБк, каковы потери синтеза и какова поправка на распад изотопа.
2. На рис.4.4 представлен анализ реакционной смеси методом ТСХ, возникает вопрос, почему суммарная активность после очистки нитромазенила превышает активность нитромазенила с примесями.

Однако, указанные замечания не носят принципиального характера и не меняют общего хорошего впечатления от работы.

Диссертация Насир Задеха Мортезы на тему: «Метод твердофазной экстракции для получения меченного фтором-18 флюмазенила, радиофармпрепарата для позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ)» соответствует основным требованиям, установленным Приказом от 01.09.2016 № 6821/1 «О порядке присуждения ученых степеней в Санкт-

Петербургском государственном университете», соискатель Насир Задех Мортеза заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.14 – Радиохимия. Пункт 11 указанного Порядка диссертантом не нарушен.

Член диссертационного совета
Доктор химических наук, профессор,
Заведующий кафедрой радиационной химии
и химико-фармацевтических технологий
Белорусского государственного университета



О.И.Шадыро

14.04.2020 г.

