

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора
Красильникова Сергея Эдуардовича на диссертационную работу
Варламовой Натальи Валерьевны на тему: «Разработка методов получения
меченных технецием-99м нанокolloидных препаратов для диагностики
сторожевых лимфатических узлов», представленной на соискание ученой степени
доктора технических наук по специальности
05.11.17 – приборы, системы и изделия медицинского назначения

В современной онкологической практике все больший интерес вызывает выявление сторожевых лимфатических узлов – первых узлов, стоящих на пути метастазирования злокачественных новообразований. В настоящее время в стандарты хирургического лечения злокачественных опухолей входит профилактическое удаление всех лимфатических коллекторов с последующим гистологическим исследованием удаленных лимфоузлов. Известно, что хирургические вмешательства подобного рода имеют ряд осложнений, приводящих к снижению реабилитационной способности, и нередко становятся причиной стойкой инвалидизации больного. В связи с чем концепция биопсии СЛУ приобретает все большее признание. Ее суть состоит в том, что в сомнительных случаях во время оперативного вмешательства проводится интраоперационное выявление СЛУ и его экспресс гистологическое исследование – по результатам которого хирург непосредственно определяет объем оперативного вмешательства.

Для определения сторожевых лимфоузлов в настоящее время используются меченные технецием-99м нанокolloидные материалы. В мировой ядерной медицине существует ряд таких РФП, но ни один из них не зарегистрирован в России. Кроме того, недостатком всех известных лимфотропных РФП является невысокий уровень аккумуляции в СЛУ (менее 2 % от введенной дозы) и перераспределение в лимфатические узлы 2 и 3 порядков, что снижает специфичность исследования. В связи с этим **актуальность диссертационной работы** не вызывает сомнений и обусловлена, прежде всего, необходимостью

исследования и синтеза наноразмерных материалов, а также разработкой нанокolloидных радиофармпрепаратов, обладающих высокой специфичностью и безопасностью для определения сторожевых лимфатических узлов у онкологических больных.

Цель диссертационной работы Варламовой Н.В. – разработка технологии получения меченного технецием-99м радиофармацевтического нанокolloидного препарата и методов контроля его качества, обеспечивающих безопасность и высокую эффективность использования для диагностики сторожевых лимфатических узлов.

Диссертация имеет несомненную **научную новизну**, которая базируется на установлении круга исходных субстанций для получения меченных технецием-99м нанокolloидных препаратов на основе органических и неорганических матриц. Впервые в мировой практике доказана возможность получения устойчивых нанокolloидных соединений путем проведения адсорбции восстановленного ^{99m}Tc на гамма-оксиде алюминия. В работе исследован состав реагентов и условия проведения синтеза трех нанокolloидных РФП, разработана технология приготовления стандартного набора к генератору технеция-99м в виде лиофилизата для получения РФП «Нанокolloид, $^{99m}\text{Tc-Al}_2\text{O}_3$ ». Проведена стандартизация методик качественного и количественного определения основных компонентов в составе лиофилизата. Доказана эффективность использования РФП для визуализации сторожевых лимфатических узлов.

Практическая значимость работы связана с формированием новых медицинских стандартов в лечении онкологических заболеваний. Приоритетным является не только излечение от ЗНО, но и сведение к минимуму возможных осложнений с сохранением качества жизни. Разработанные РФП позволят определять объемы оперативного вмешательства у конкретного пациента. Технология получения препарата «Нанокolloид, $^{99m}\text{Tc-Al}_2\text{O}_3$ », созданная при выполнении диссертации, была апробированная при наработке опытных образцов РФП для проведения его доклинических испытаний в НИИ онкологии Томского НИМЦ, в ходе которых была подтверждена функциональная пригодность препарата для диагностики СЛУ.

Созданы проекты Спецификации и Фармакопейной статьи предприятия на новый отечественный радиофармпрепарат. Разработан технологический регламент получения радиофармпрепарата «Нанокolloид, $^{99m}\text{Tc}-\text{Al}_2\text{O}_3$ ». Практическая значимость результатов диссертационной работы подкреплена теоретической.

Диссертационная работа состоит из введения, обзора литературы, описания материалов, объектов и методов исследования, 2 глав собственных экспериментальных исследований, заключения, списка цитируемой литературы и приложений. В работе содержатся 28 таблиц, 33 рисунка. Список цитируемой литературы включает 258 библио-графических источников, из которых 169 на иностранных языках.

Во *введении* обоснована актуальность диссертационной работы, определены цели и задачи исследований, изложены научная новизна и практическая значимость.

Первая глава посвящена обзору литературных данных, который посвящен современному состоянию проблемы диагностики «сторожевых» лимфатических узлов (СЛУ) у онкологических больных. Обоснованы цели и задачи исследования.

Во *второй главе* диссертации приводится перечень материалов, реагентов и основного оборудования, используемых при проведении исследований. Дана их характеристика.

В *третьей главе* диссертации рассмотрена концепция производства меченых технецием-99м нанокolloидов для медицинской диагностики, в соответствии с которой предлагается два принципиальных подхода к формированию коллоидных частиц на основе неорганических структур и органических соединений.

Метод формирования наночастиц с использованием неорганических структур подразумевает получение готовых наноразмерных частиц металлов с заданными размерами и структуры их модификацию с переводом в коллоидную систему. Второй способ получения наноразмерных соединений заключается в органическом синтезе коллоидных наноразмерных дисперсных систем с присоединением хелаторов для связи с изотопом технеция-99м. В результате

проведенных исследований были разработаны методы получения трех нанокolloидных радиофармпрепаратов.

Четвертая глава диссертации посвящена разработке методов стандартизации и нормативной документации на производство препарата «Нанокolloид, $^{99m}\text{Tc-Al}_2\text{O}_3$ ». Проведено испытание методик качественного и количественного определения компонентов в составе лиофилизата: оксида алюминия, аскорбиновой кислоты и дихлорида олова с учетом их возможного взаимного влияния на результаты анализа. Для стандартизации состава нового РФП была разработана методика количественного определения желатина. Был определен срок годности РФП и срок хранения реагента. Подготовлены проекты фармакопейной статьи предприятия и опытно-промышленного регламента на производство лиофилизата для приготовления диагностического препарата для подкожного, паратуморального и интратуморального введения «Нанокolloид, $^{99m}\text{Tc-Al}_2\text{O}_3$ » (ОПР-14402245-02-14).

В **приложениях** к диссертационной работе представлены акты внедрения результатов данной работы в учебно-педагогическом процессе при чтении курса лекций по теме: «Радиохимия. Применение радионуклидов и радиофармпрепаратов в диагностике и терапии» по направлению 14.04.02 «Ядерная медицина»; патенты; проекты фармакопейной статьи предприятия и опытно-промышленного регламента на производство лиофилизата для приготовления диагностического препарата для подкожного, паратуморального и интратуморального введения «Нанокolloид, $^{99m}\text{Tc-Al}_2\text{O}_3$ »

Достоверность полученных результатов не вызывает сомнений – в работе использовали сертифицированное оборудование и провели оценку правильности результатов анализа с использованием независимых лабораторных методов анализа.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 68 научных работ, в том числе 4 патента на изобретение и 27 статей в научных журналах и изданиях, которые включены в перечень российских рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

Соответствие автореферата содержанию диссертации. Автореферат полностью отражает основное содержание диссертации, оформлен в соответствии с требованиями п. 25 Положения о присуждении ученых степеней.

Принципиальных замечаний к работе нет. Материалы диссертации изложены последовательно, в полном соответствии с поставленными задачами. Решение всех задач, аргументированность и обоснованность выводов, вытекающих из изложенных данных, позволяют считать диссертацию завершённой.

Таким образом, диссертационная работа Варламовой Натальи Валерьевны, направленная на создание новых отечественных нанокolloидных радиофармпрепаратов для диагностики сторожевых лимфатических узлов, по актуальности решаемых проблем, новизне, объёму проведенных исследований, по уровню их обсуждения, научной и практической значимости соответствует требованиям пунктов 8–12 Порядка присуждения ученых степеней в Национальном исследовательском Томском политехническом университете, предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора технических наук по специальности 05.11.17 – приборы, системы и изделия медицинского назначения.

Профессор кафедры онкологии
ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России
доктор медицинских наук, профессор
«27» 11 2019 г.

Сергей Эдуардович Красильников

Сведения: Красильников Сергей Эдуардович, доктор медицинских наук (14.01.12 – онкология), профессор кафедры онкологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (630091, Сибирский федеральный округ, Новосибирская обл., г. Новосибирск, ул. Красный проспект, д. 52 Телефон: +7(383)3435622 Адрес электронной почты: professorkrasilnikov@rambler.ru)

Подпись д-ра. мед. наук, профессора Красильникова С. Э. заверяю,
Ученый секретарь ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России
д-р. мед. наук, профессор
«28» 11 2019 г.

М. Ф. Осипенко