

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ
ИНСТИТУТ ХИМИЧЕСКОЙ БИОЛОГИИ И ФУНДАМЕНТАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ
СИБИРСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК

На правах рукописи

Рогалева Валерия Игоревна

НАУЧНЫЙ ДОКЛАД

об основных результатах выполненной научно - квалификационной работы

Разработка мультимодальных борсодержащих
наноконструкций для бор-нейтронозахватной терапии
злокачественных опухолей

Направление подготовки

1.4 Химические науки

Специальность

1.4.9 Биоорганическая химия

Новосибирск - 2025

Оглавление

Введение	3
Основная часть	7
Фотостабильный борсодержащий краситель с большим псевдостоксовым сдвигом, адаптированный для применения в биохимических исследованиях с использованием нейрохирургических микроскопов	7
Синтез мультимодальной борсодержащей конструкции на основе терапевтического нуклеозида (гемцитабина)	18
Выводы	23
Публикации по теме диссертации	24
Список литературы	26

Введение

В современной медицине стандартом лечения злокачественных новообразований является комплексный мультидисциплинарный подход, включающий хирургическое удаление опухоли с последующим применением адъювантных методов лучевого и химиотерапевтического воздействия. Сегодня активно развивается область ядерной медицины, использующая нейтроны для терапии. Для некоторых видов раковых опухолей, в особенности медленно растущих или находящихся на поздних стадиях, гамма-излучение, протоны и электроны оказываются малоэффективны, и нейтронная терапия в сочетании с хирургическими методами является единственно возможным способом эффективного лечения. Бор-нейтронозахватная терапия (БНЗТ) – перспективная методика лечения рака, направленная на селективное уничтожение раковых клеток без вреда для окружающих опухоль здоровых тканей. БНЗТ ориентирована на лечение таких видов злокачественных опухолей, как например, глиобластомы мозга, анапластические астроцитомы или метастазы меланомы, которые практически не поддаются никаким другим методам. При этом ставка делается на эпитепловые нейтроны, которые, замедляясь до тепловых энергий в тканях черепа и мозга, обеспечивали максимум терапевтической дозы в опухоли. При глубоких залеганиях опухоли наиболее перспективным средством лечения являются эпитепловые нейтроны с энергией 0.5 кэВ — 10 кэВ, взаимодействующие с борсодержащими радиофармпрепаратами (РФП), предварительно введенными в опухоль. Применение технологии БНЗТ дает терапевтический эффект (отношение полезной дозы в опухоли к величине вредной дозы в окружающей ткани) вплоть до 5-6, т.е. в некоторых случаях больше, чем при протонной терапии. Новыми потенциальными областями применения БНЗТ, наряду с глиобластомой мозга, анапластической астроцитомой и метастазами меланомы, являются также лечение рака шеи и печени.

Для успешной реализации уникальных возможностей БНЗТ в клинической практике в настоящее время решена физико-техническая проблема, касающаяся разработки и введению в эксплуатацию компактных источников терапевтических нейтронов малой мощности, которые могут быть размещены в любой онкологической клинике. Однако до сих пор остается нерешенным целый комплекс сложных химических, биологических и медицинских проблем, к которым, в первую очередь, относятся такие, как разработка и последующая организация серийного выпуска дозообразующих фармацевтических соединений нового поколения, характеризующихся высокой функциональной эффективностью, клинической и радиационной безопасностью.

В настоящее время в клинической практике БНЗТ используются два препарата: 4-дигидроксифенилаланин (ВРА) и меркапто-кклозо-додекобарат натрия (BSH). Однако,

данные препараты не обладают высокой селективностью накопления в опухоли, а механизм их накопления в опухоли, не смотря на многочисленные исследования, до конца не ясен.

Работы в области создания препаратов для бор-нейтронзахватной терапии активно ведутся во многих странах мира. В последние годы, в связи со стремлением минимизировать вредное побочное воздействие на пациента, возник новый класс препаратов -тераностиков, обеспечивающих как терапевтическое воздействие на опухоль, так и её визуализацию. Однако, не смотря на некоторые успехи, в частности попытки создания многофункциональных наноконструкций, которые комбинируют диагностические и терапевтические возможности в одной наноструктуре и составляют технологическую основу новой области нанобиотехнологии, получившей название тераностики (терапия + диагностика), внедрение исследовательских технологий в практическую медицину сдерживается некоторыми нерешенными проблемами, среди которых: (1) отсутствие эффективных методов управляемой доставки функционализированных борсодержащих препаратов к биологическим мишеням; (2) отсутствие метода определения концентрации борсодержащего агента в опухоли.

Широкое разнообразие наночастиц, представленное углеродными нанотрубками, магнитными, золотыми, полимерными наночастицами, наночастицами диоксида кремния и др. открывает широкие возможности в дизайне тераностиков. Однако выявленные токсичные эффекты (Srivastava V., et. al., 2015), в том числе наночастиц, уже применяемых в медицине (Maurer-Jones M.A., et. al., 2009), заставляет искать новые, не токсичные носители. К таким биосовместимым носителям можно отнести некоторые белки. Хорошо известная структура человеческого сывороточного альбумина (ЧСА) и возможность получения рекомбинантного белка делают его привлекательным кандидатом для использования в дизайне нанокомпозитных материалов для тераностики. Альбумин во многом является уникальным белком. Он очень устойчив в широком диапазоне pH, температуры и в разных растворителях и может храниться в виде 5% или 20% раствора в течение многих лет, обладает большим числом сайтов модификации и может циркулировать в крови продолжительное время. Были опубликованы данные о биотехнологическом применении ЧСА, в качестве компонента наноразмерной системы для доставки лекарственных препаратов (Kratz, F., 2014; Fanali, G., et al., 2012). Американская биохимическая корпорация (American Bioscience, Inc.) разработала уникальную технологию наночастиц на основе альбумина (nab-technology), идеальную для инкапсулирования липофильных лекарственных препаратов. Например, разработка принятых к продаже наночастиц альбумин-палитаксел (nab-paclitaxel, Abraxane) может

рассматриваться как ориентир для создания систем доставки на основе альбумина (Desai, N. et al., 2009).

Усиленный захват лекарств из наночастиц на основе альбумина солидными опухолями опосредован патофизиологией опухолевых тканей, для которых характерно усиленное образование кровеносных сосудов, дефектная сосудистая архитектура, и нарушение лимфодренажа. Кроме того, исследователи из American Bioscience, Inc. обнаружили, что аккумуляция наночастиц альбумин-палитаксела обусловлена трансцитозом, который инициируется связыванием альбумина с поверхностью клеток через взаимодействие с албондином (гликопротеин с молекулярной массой 60 кДа, gp60 рецептор), а также благодаря связыванию альбумина с рецептором SPARC (Secreted Protein Acid and Rich in Cysteine) (Desai, N. et al., 2009). Таким образом, на сегодняшний день установлено, что альбумин может выступать в качестве эффективного средства доставки агентов в опухолевые ткани.

Следует отметить, что нативный и модифицированный альбумин по-разному взаимодействуют с рецепторами клеточной поверхности. Так, например, в отличие от нативного альбумина химически модифицированный альбумин обладает сродством в 1000 раз большим к двум рецепторам – gp18 и gp30 (Sleep, D., et al., 2013). Связывание модифицированного альбумина с данными рецепторами приводит к эндоцитозу и попаданию его в лизосому. Таким образом, неприродная химическая модификация альбумина может приводить к значительному сокращению времени циркуляции конъюгатов на его основе в крови. (Sleep, D., 2015). БНЗТ будет успешной только в случае накопления в опухолевой ткани достаточного количества атомов ^{10}B (20 и более мкг/гр опухоли). Соотношении его содержания в опухолевой ткани к содержанию в здоровых тканях должно быть 3 и более. В связи с чем становится актуальной проблема неинвазивного контроля накопления препарата в опухоли с целью определения оптимального времени для начала облучения.

Ранее в лаборатории органического синтеза ИХБФМ СО РАН был предложен специфический агент и метод модификации определенных остатков лизина ЧСА, не приводящий к сокращению времени циркуляции альбумина в крови, при этом ЧСА сохраняет способность аккумуляции в опухолевых клетках. Модифицированный таким образом ЧСА является перспективным белком для таргетной доставки агентов в клетки опухоли. Планировалось использовать ценные свойства альбумина для селективной доставки борсодержащих агентов в клетки опухоли. Кроме того, стратегия использования модифицированного альбумина, разработанная в ЛОрС ИХБФМ, позволяет присоединять к ЧСА сразу несколько различных агентов, в том числе и флуоресцентных красителей,

которые позволили бы обеспечить визуализацию опухоли в режиме настоящего времени и количественную оценку накопления. Для создания такого тераностика необходимо разработать краситель, обладающий большим Стоксовым сдвигом, параметром, определяющим чувствительность детекции сигнала флуоресценции. Кроме этого, необходима разработка борсодержащих агентов, которые могут быть ковалентно присоединены к модифицированному альбумину. Новаторской идеей исследования является осуществление дизайна агента, который одностадийно позволял бы вводить в структуру биополимеров (в том числе и ЧСА) не только борсодержащие кластеры для целей БНЗТ, но и химиотерапевтическое средство, обладающее цитостатическим эффектом. Благодаря такой модификации, конъюгат ЧСА с цитостатиком и борсодержащим фрагментом оказывал бы комбинированное воздействие на опухолевые ткани. Дополнительное введение борсодержащего красителя с большим Стоксовым сдвигом повысило бы терапевтическую эффективность конструкции при облучении эпителиальными нейтронами (за счет содержания дополнительного атома бор) и обеспечило бы возможность визуализации и неинвазивной оценки накопления терапевтической конструкции в опухоли.

Работа направлена на решение проблем, связанных с отсутствием подходящего красителя и борсодержащих терапевтических соединений, как необходимых компонентов для создания мультимодальной конструкции на основе ЧСА.

Целью работы является разработка новых борсодержащих соединений с заданными свойствами для присоединения к человеческому сывороточному альбумину. Конкретными **задачами** проекта являются: (1) дизайн, разработка метода синтеза и синтез борсодержащего флуоресцентного красителя с большим стоксовым сдвигом, предназначенного для интраоперационной визуализации опухолей; (2) разработка подхода к получению борсодержащего агента, обладающего цитостатическим эффектом без нейтронного облучения.

Научная новизна и практическая значимость работы: 1) в ходе работы удалось разработать и синтезировать первое в мире флуоресцентное соединение, детектируемое операционным микроскопом при непрерывном облучении в течение более 1 ч. 2) в ходе работы удалось разработать и синтезировать соединение, позволяющее проводить одностадийную модификацию белковых молекул с внедрением одновременно борсодержащего реагента (борного кластера) и цитостатического препарата (гемцитабина). В перспективе белковые конъюгаты содержащие кластер бора и цитостатик могут быть использованы для совмещения БНЗТ и химиотерапии.

Основная часть

Фотостабильный борсодержащий краситель с большим псевдостоксовым сдвигом, адаптированный для применения в биохимических исследованиях с использованием нейрохирургических микроскопов

Глиобластома входит в число наиболее распространенных и агрессивных опухолей головного мозга. Стандартом лечения является хирургическое удаление опухолевых тканей с последующим проведением адъювантной терапии (лучевой и химиотерапии), причем именно степень радикальности хирургической резекции определяет эффективность терапии в целом [5-8]. Исследования показывают, что для существенного влияния на выживаемость требуется резекция не менее 98% опухолевой ткани [12].

Поскольку ткани глиобластомы не имеют четкой границы со здоровой тканью головного мозга, а клетки опухоли способны проникать на несколько сантиметров вглубь мозга, определение границ резекции представляет особую сложность. Основной рекомендацией по проведению нейроонкологической операции является максимальная резекция опухоли с обязательным использованием микрохирургической техники и интраоперационной оптики [6].

Современные операционные микроскопы для хирургии и нейрохирургии включают флуоресцентные аналитические модули, способные в режиме реального времени обнаруживать опухоли, заранее меченые флуоресцентными соединениями. Такой метод позволяет проводить резекцию опухоли высокой степени радикальности, не затрагивая здоровые ткани. Основным ограничением хирургии под флуоресцентным контролем является низкая доступность флуоресцентных красителей, имеющих подходящие спектральные характеристики. Красители, применяемые при работе на модуле BLUETM 400 (Carl Zeiss) должны обладать следующими спектральными характеристиками: λ_{abs} (длина волны поглощения) – 400-410 нм, λ_{em} (длина волны испускания) – 650-710 нм. Сдвиг Стокса таких соединений (разница между максимумами длин волн возбуждения и флуоресценции) составлял бы 250-300 нм. Для органических красителей такое высокое значение стоксова сдвига встречается крайне редко, обычно этот параметр не превышает 20-30 нм. Большинство существующих флуорофоров не удовлетворяют требуемым спектральным характеристикам, либо не содержат репортерных групп, необходимых для мечения опухолей. Единственный краситель, полностью удовлетворяющий критериям BLUETM 400 – это Brilliant Violet 650 Dye (BV650), флуорофор производства Thermo Fisher Scientific (США). Из-за уникального стоксова сдвига немногие красители имеют идентичные спектры возбуждения и испускания, но ближайшие альтернативы включают SuperBright

645, Qdot® 655 и eFluor™ 650NC (Thermo Fisher, США). На сегодняшний день красители коммерчески недоступны в России, их формулы засекречены. Ранее BV650 поставлялся в виде конъюгата со стрептавидином и мог быть использован только для мечения опухолей путем связывания с остатком биотина. Такая форма реализации делает терапию более дорогостоящей.

В настоящее время при резекции глиобластом применяется метаболическая флуоресцентная диагностика с использованием 5-аминолевулиновой кислоты (5-АЛК) [11-12]. Известно, что 5-АЛК, попадая в организм, метаболизируется с образованием производных порфиринов, способных накапливаться в опухолевых клетках и флуоресцирующих в инфракрасной (ИК) области. [11-12]. Основной проблемой использования 5-АЛК является эффект быстрого «выцветания», что не позволяет проводить резекцию опухолей при постоянном флуоресцентном контроле [12].

Разработка и внедрение новых флуоресцентных красителей с подходящими для медицинской техники спектральными характеристиками поможет увеличить радикальность резекции, повысит эффективность терапии и ее экономическую оправданность.

1. Синтез коровой части целевой молекулы.

Модуль Zeiss BLUE™ 400, применяемый в клинике, предполагает использование красителей со следующими спектральными характеристиками: λ_{abs} (длина волны поглощения) – 400-410 нм, λ_{em} (длина волны испускания) – 650-710 нм.

При осуществлении дизайна красителя значительное внимание уделялось изучению мультифлуорофоров (молекулярных кассет) донорно-акцепторной архитектуры. Дизайн кассет основан на совмещении в одной молекуле двух разных флуорофоров, хромофора-донора и хромофора-акцептора, связанных π -линкером [13]. Генерируемый в этом случае внутримолекулярный перенос энергии «через связь» (ТВЕТ-механизм) обеспечивает обнаружение флуоресцентного сигнала акцептора при возбуждении флуорофора-донора [13]. В случае высокой эффективности передачи энергии кассеты, чувствительность детекции определяется псевдостоксовым сдвигом (разницей между максимумами длин волн поглощения донора и испускания акцептора), значение которого может в десятки раз превышать сдвиги Стокса отдельных флуорофоров.

На основе изученных данных о спектральных характеристиках отдельных флуорофоров был предложен дизайн молекулярной кассеты **1** (Рисунок 1). В качестве донорного хромофора выбран кумарин **2** (λ_{abs} – 405 нм) (Рисунок 1), обладающий максимумом поглощения в окне возбуждения модуля BLUE™ 400. Фрагмент-акцептор

представляет собой стирольное производное бор-дипиррометена **3** ($\lambda_{\text{em}} = 670$ нм) (Рисунок 1) с максимумом флуоресценции в области обнаружения BLUETM 400.

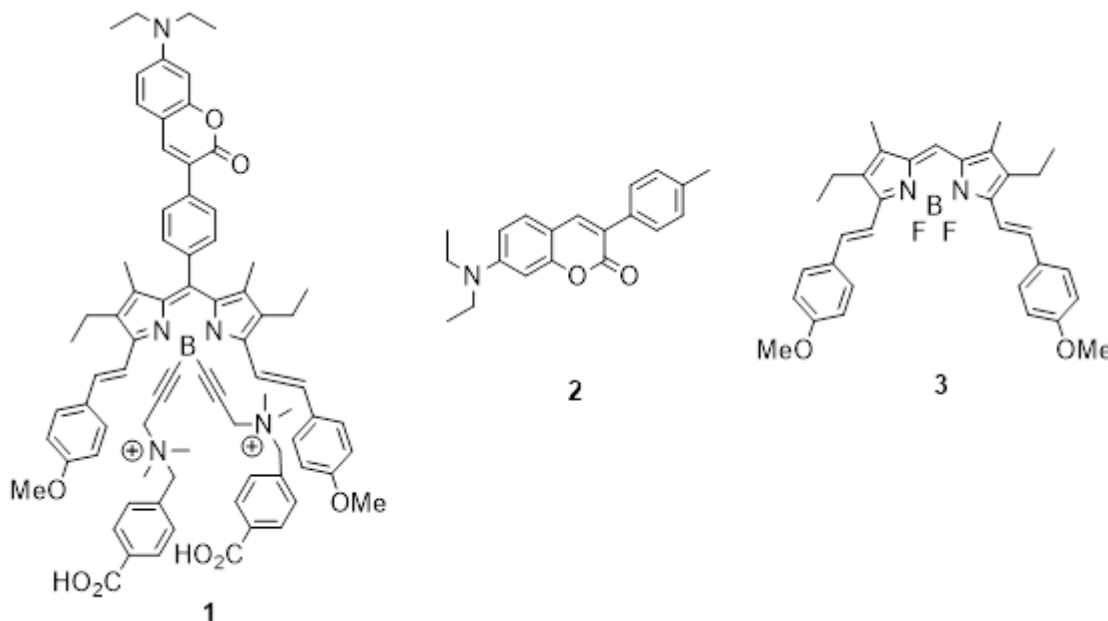


Рисунок 1 – Дизайн целевой молекулярной кассеты **1**, строение флуорофора-донора **2** и флуорофора-акцептора **3**

Для получения целевого красителя **1** был предложен семистадийный синтез (схема 1). В рамках первого этапа проекта была поставлена задача синтеза промежуточных соединений. В ходе работы был выполнен синтез соединений **4-9**, причем **9** является ключевым прекурсором целевого красителя **1**.

Кумарин **7** (схема 1) был получен в результате трехстадийного синтеза из коммерчески доступного 2-гидрокси-4-(диэтиламино)бензальдегида **4** (схема 1) согласно протоколу [15] с незначительными изменениями на этапах очистки. Общий выход составил 27%. Строение соединений **5-7** подтверждено ¹H-ЯМР-спектроскопией (Приложение А), данные полностью совпали с литературными.

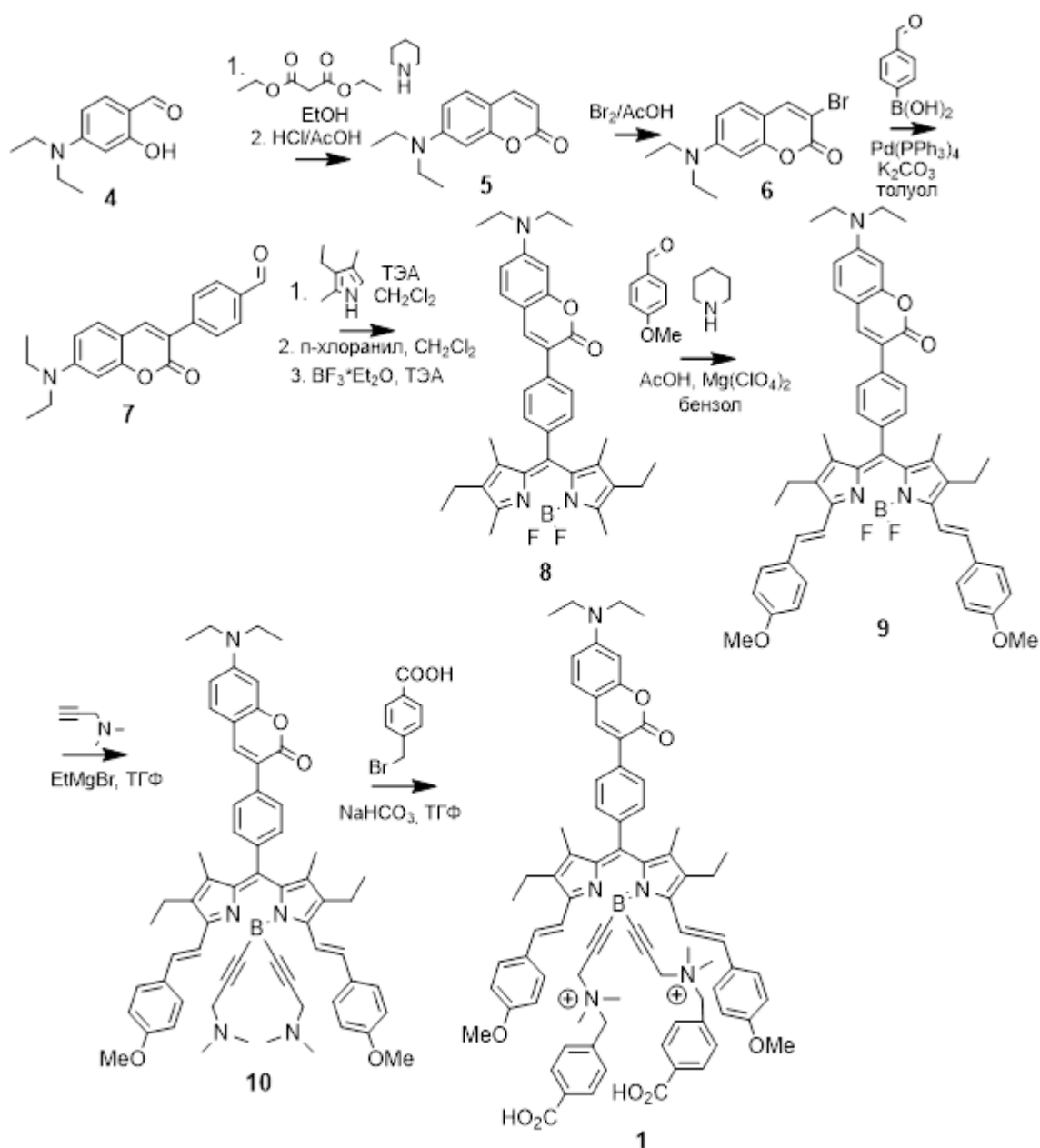


Схема 1 – Синтез целевого красителя **1**

Далее кумарин **7** был использован для синтеза бордипиррометена (BODIPY) **8** согласно протоколам синтеза BODIPY [13,15-16] со следующим изменением: на стадии окисления дипиррометана до дипиррометена в качестве окислителя применяли не 2,3-дихлор-5,6-дициано-1,4-бензохинон (DDQ), а его аналог – пара-хлоранил, стоимость которого на два порядка ниже. Продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле. Соединение **8** было выделено с выходом 30% (аналогичный литературному [13, 15-16]). Строение соединения доказано физико-химическими методами (^1H , ^{13}C , ^{19}F ЯМР-спектроскопия, ESI масс-спектрометрия, Приложение Б).

Краситель **9** был получен путем конденсации соединения **8** и анисового альдегида по методике [15]. Продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле.

Выход составил 85%, строение соединения подтверждено физико-химическими методами (^1H , ^{13}C , ^{19}F ЯМР-спектроскопия, ESI масс-спектрометрия,

Далее полученный краситель подлежал химической модификации с целью внедрения особого фрагмента, функциональной карбоксильной группы. Функциональная группа отвечает за возможность ковалентного связывания с опухоль-специфичным биополимером, который в свою очередь обеспечит селективную доставку красителя в опухолевые ткани.

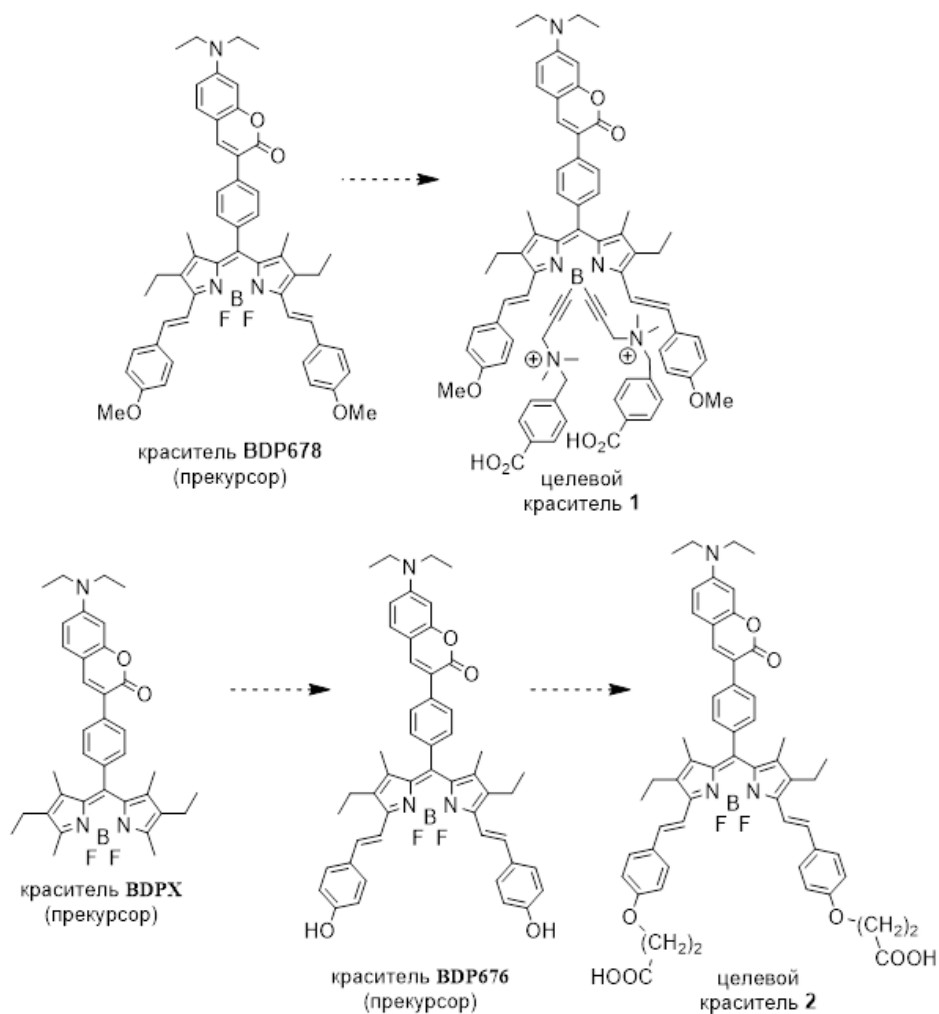


Рисунок 2 – Строение прекурсоров **BDP678**, **BDPX**, **BDP676** и целевых красителей **1** и **2**.

Внедрение функциональной группы в структуру красителя является синтетически нетривиальной задачей, поскольку модификации скелета хромофорной системы могут привести к существенным сдвигам полос поглощения и эмиссии и сделать краситель невидимым для операционного микроскопа. Было предложено две стратегии модификации, которые потенциально не приводили к изменению спектра: (1) модификация борфторидного остова **BDP678** и введение функциональной группы с помощью негибкого алкинильного линкера (получение целевого красителя **1**); (2) синтез прекурсора **BDP676**

(Рисунок 1) и введение функциональной группы в стирольный фрагмент с полным сохранением скелета хромофорной системы красителя **BDP678** (получение красителя **2**).

2. Внедрение функциональной группы в структуру ИК-флуоресцентного прекурсора.

2.1. Материалы и методы

Спектры ^1H , ^{13}C , ^{19}F -ЯМР записаны на спектрометрах AV 300 и DRX 500 (Bruker, ФРГ) в Новосибирском институте органической химии им. Н.Н. Ворожцова (СО РАН). В качестве растворителя использовали дейтерированный ДМСО. ESI масс-спектры записаны на спектрометре Agilent ESI MSD XCT Ion Trap (Agilent Technologies, США) в Объединенном центре геномных, протеомных и метаболомных исследований Института химической биологии и фундаментальной медицины (СО РАН). Спектры поглощения и флуоресценции записаны на приборе CLARIOStar Plus (BMG LabTech, ФРГ). В качестве растворителя применяли 1% раствор ДМСО в этаноле.

При выполнении синтетической части работы использовано стандартное лабораторное оборудование для органического синтеза.

Исходные вещества (**BDP678** и **BDPX**), которые являются прекурсорами целевых соединений, получены и охарактеризованы автором на первом этапе НИР.

В качестве вспомогательных реактивов использованы: п-гидроксibenзальдегид, бромистый этил, гидроксид лития, ТЭА, пиперидин, третбутиловый эфир 3-бромпропановой кислоты, уксусная кислота (российского производства), а также 3-диметиламинопропин-1, 4-(диэтиламино)-2-гидроксibenзальдегид, 4-формилфенилборная кислота, карбонат калия (Aldrich (США), Alfa Chemical (КНР), Macklin (КНР), AppliChem (ФРГ)). Все реагенты и растворители очищены при необходимости по стандартным методикам [15].

2.2. Синтез целевого красителя 1

Стратегия синтеза соединения **1** основана на использовании реакционной способности борфторидного фрагмента бордипиррометенов в реакциях нуклеофильного замещения. В этом случае возможно введение негибкого алкинильного линкера, содержащего алифатический фрагмент диметиламин (получение соединения **3**, Рисунок 2). Введение алкина, участвующего в сопряжении с хромофорной системой, может привести к нежелательному эффекту в виде незначительного bathochromного сдвига полос поглощения и эмиссии. В то же время sp-гибридизация атомов углерода алкинового фрагмента предусматривает расположение этих атомов в плоскости хромофора, таким образом пространственная геометрия модифицированного и исходного соединения должна быть идентичной. Это подтверждается литературными данными [16]. Предполагается, что разница оптических свойств соединений **3** и его прекурсора (**BDP678**) будет незначительной. После введения линкера планировалось алкилировать диметиламино-

фрагмент линкера галогенпроизводным, содержащим остатки функциональных карбоксильных групп. Для реализации стратегии предложена схема синтеза, изображенная на Рисунке 2.

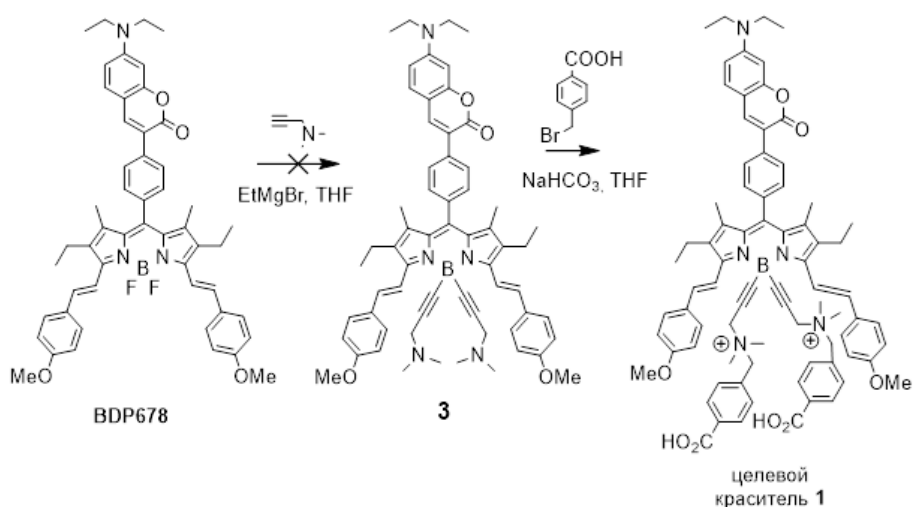


Рисунок 2 – Схема синтеза целевого красителя 1.

На первом этапе синтеза **BDP678** подвергнут реакции нуклеофильного замещения по положениям BF_2 . Ожидалось, что взаимодействие реактива Гриньяра с атомами фтора будет конкурировать с взаимодействием карбонильного фрагмента кумаринового остова, однако, обнаружено, что реакция нацело протекает по второму пути. В результате автору не удалось выделить промежуточное соединение **3** (Рисунок 2). Полученное побочное соединение не обладало флуоресценцией в ИК-области, поэтому было решено не характеризовать его и приступить к синтезу целевого красителя **2**.

2.4. Синтез целевого красителя 2

Для получения соединения **2** была предложена схема синтеза, представленная на Рисунке 3.

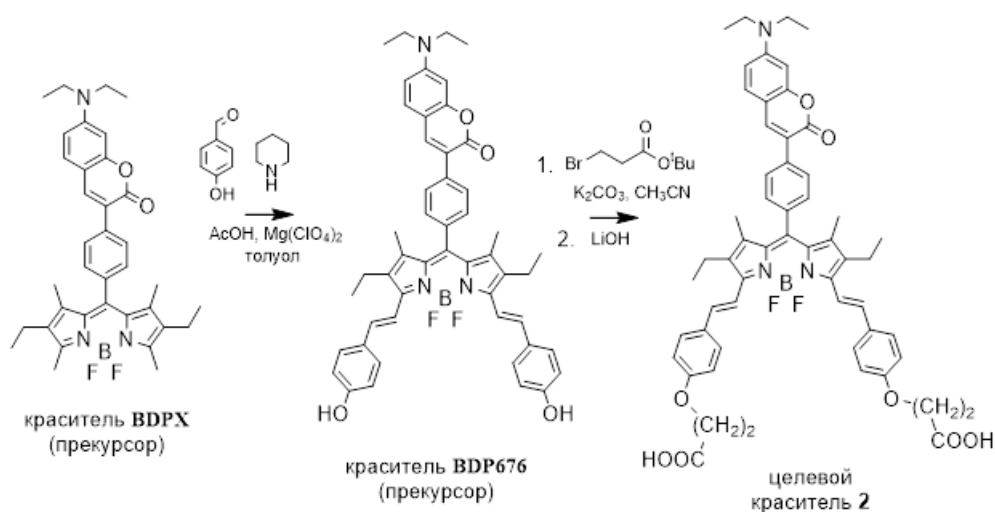


Рисунок 3 – Схема синтеза целевого красителя 2.

На первой стадии синтеза краситель **BDPX** (получен и охарактеризован на первом этапе НИР) подвергался конденсации Кневенегеля. α -Метильные группы бордипиррометенового фрагмента обладают слабокислыми свойствами, что делает эти группы активными метиленовыми компонентами для конденсации. Активация этих групп происходит под действием сильного органического основания – пиперидина. В свою очередь карбонильная компонента (альдегидная группа п-оксибензальдегида) активировалась уксусной кислотой. Конденсация протекала при кипячении в свежеперегнанном тетрагидрофуране в условиях катализа перхлоратом магния, как в методике [17]. Перед реакцией все реагенты были тщательно высушены, реакционную смесь кипятили в атмосфере аргона. Для эффективного удаления воды, образующейся в ходе реакции, применялась насадка Дина-Старка. Соединение **BDP676** было выделено и очищено с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (40-63 мкм, 60А, Macherey-Nagel, ФРГ) в градиенте раствора этилового спирта в хлористом метиле (0-5%), выход продукта реакции составил 86%. На второй стадии синтеза **BDP676** был использован в реакции алкилирования трет-бутиловым эфиром 3-бромпропановой кислоты с образованием промежуточного продукта (сложного эфира), который далее был выделен и гидролизован суспензией гидроксида лития в органическом растворителе. Образовавшийся краситель 2 был выделен и очищен методом колоночной хроматографии на силикагеле в градиенте раствора этилового спирта в хлористом метиле (0-8%) (40-63 мкм, 60А, Macherey-Nagel, ФРГ). Выход продукта составил 71%. Для доказательства строения **BDP676** и целевого красителя 2 были использованы методы: ^1H , ^{13}C , ^{19}F ЯМР, ESI-масс.

3. Получение экспериментального образца ИК-флуоресцентного красителя с большим псевдостоксовым сдвигом, содержащего функциональную группу для присоединения к биомолекулам.

ИК-флуоресцентный краситель 2, содержащий функциональные карбоксильные группы, синтезирован повторно в количестве, необходимом для проведения доклинических исследований (250 мг).

Опытный образец представляет собой сухое порошкообразное вещество темно-зеленого цвета. Образец упакован в пластиковую пробирку объемом 5 мл с плотно закручивающейся крышкой, герметичность обеспечивается лабораторной пленкой (парафильмом). Чистота экспериментального образца (>98%) доказана физико-химическими методами: ^1H , ^{13}C , ^{19}F ЯМР-спектроскопией, аналитическими ТСХ (пластины

Kieselgel 60 F254, Merck, ФРГ) и ОФ-ВЭЖХ (прибор Милихром А-02, Эконова, Россия). Образец хранится при комнатной температуре в сухом, защищенном от света месте.

4. Проведение оптических испытаний экспериментального образца.

Спектры поглощения и эмиссии экспериментального образца записаны в этаноле и представлены на рисунке 4. Спектр поглощения записан в диапазоне 350-700 нм. Спектр флуоресценции записан в диапазоне 430-740 нм при возбуждении на $\lambda_{\text{ex}} = 404 \pm 8$ нм

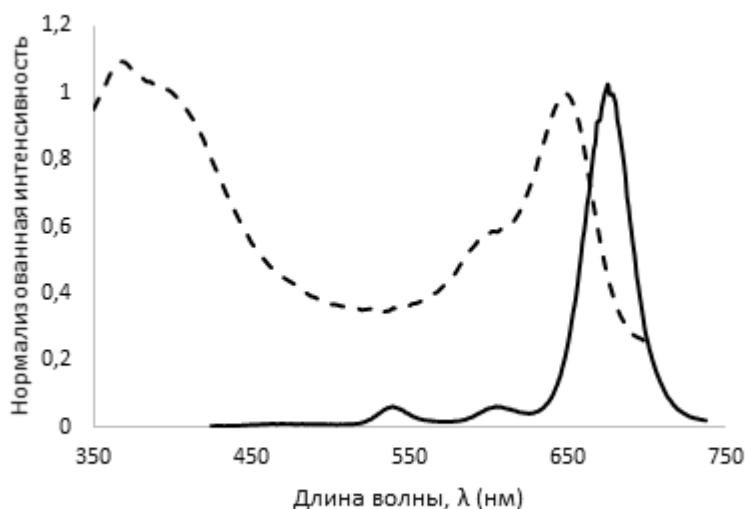


Рисунок 4 – Спектр поглощения (пунктирная линия) и флуоресценции (сплошная линия) красителя **2**

По результатам спектроскопии можно утверждать, что соединение **2**, как и ожидалось, сохранило ценные оптические свойства хромофорной системы красителя **BDP678**. Соединение **2** является мультифлуорофором с внутримолекулярным переносом энергии ТБЕТ-типа. При возбуждении молекулы на длине волны поглощения донора ($\lambda_{\text{ex}} = 404$ нм), наблюдается максимум флуоресценции акцепторного фрагмента в ИК-области (675 нм). Максимум флуоресценции приходится на «биологическое окно» (650-800 нм), область спектра, где автофлуоресценция тканей минимальна, поэтому биологические ткани считаются максимально прозрачными. Псевдостоков сдвиг составляет 271 нм.

Спектральные характеристики экспериментального образца сравнивали с критериями обнаружения модуля BLUETM 400 микроскопа Pentero Carl Zeiss, результаты представлены в таблице 1. Спектральные характеристики красителя полностью соответствуют критериям обнаружения модуля BLUETM 400.

Таблица 1 – Требования обнаружения флуоресцентного сигнала модулем BLUE™ 400 и спектральные характеристики экспериментального образца (для последнего даны максимумы пиков поглощения и флуоресценции)

критерий	требования BLUE™ 400, нм	характеристики красителя 2, нм
λ_{abs}	400-405 нм	404 нм
λ_{fl}	650-710 нм	675 нм

В демонстрационных целях аналитическое количество красителя 2 было помещено в пробирку объемом 5 мл и растворено в 3 мл этанола. При естественном освещении раствор красителя обладал изумрудно-зеленым цветом (Рисунок 5). При экспозиции в синем свете (диапазон длин волн света синей лампы не превышает 400-405 нм, параметры возбуждения аналитического модуля Zeiss BLUE 400™) наблюдалась красная флуоресценция образца (Рисунок 5). Красное свечение, видимое человеческим глазом, наглядно демонстрирует, что флуоресценция возникает в области спектра с предполагаемой длиной волны в диапазоне 650-710.

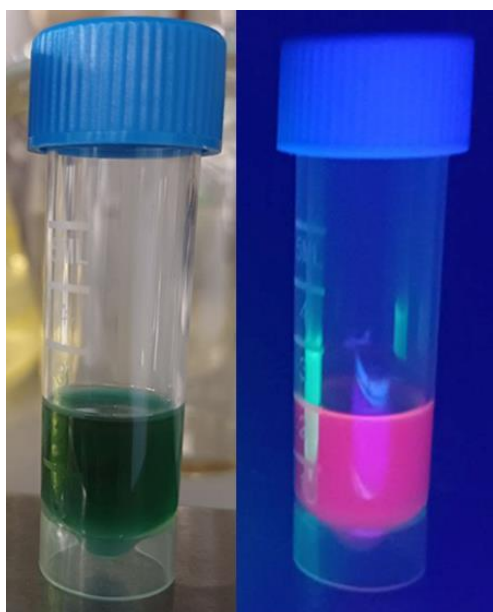


Рисунок 5 – Образец раствор красителя 2 при дневном освещении (слева) и при экспозиции в синем свете (справа) (аналог операционного освещения).

Синтез мультимодальной борсодержащей конструкции на основе терапевтического нуклеозида (гемцитабина)

Еще одной задачей ВКР являлась разработка метода синтеза борсодержащего агента, обладающего цитостатическими свойствами. Существующие агенты БНЗТ не являются химиотерапевтическими препаратами и без нейтронного не обладают противоопухолевым эффектом. Для придания агентам БНЗТ цитостатических свойств было решено ковалентно связать через расщепляемый в опухолевых клетках линкер кластер бора (ундекагидро-*клозо*-додекаборат, $B_{12}H_{12}$) с химиотерапевтическим препаратом - гемцитабином (2',2'-дифтордезоксцитидин) и снабдить такой конъюгат функциональной группой для присоединения к ЧСА.

Гемцитабин считается «золотым стандартом» среди цитостатиков и первым одобренным FDA препаратом, используемым в качестве монотерапии при лечении поздних стадий рака поджелудочной железы. Однако из-за его плохой фармакокинетики для эффективного действия требуется улучшенная система доставки лекарств [1]. Для цитостатика важно достичь большей аккумуляции препарата в опухолевой ткани и, следовательно, снижения системной токсичности и побочных эффектов, связанных с применением химиотерапевтических средств. Высокомолекулярные конъюгаты гемцитабина могут быть эффективны благодаря их пролонгированному влиянию на опухоль. Примером таких конъюгатов являются производные полиэтиленгликоля, содержащие остатки гемцитабина и фолиевой кислоты. Однако установлено, что даже высокомолекулярный полиэтиленгликоль позволяет увеличить время полужизни конъюгатов в плазме крови всего до двух часов [2]. В то же время альбумин, как говорилось ранее, представляется более удобным и эффективным средством доставки препаратов в опухоли. Планировалось внедрить в ЧСА остаток гемцитабина и борсодержащего кластера для достижения комбинированного воздействия на клетки опухоли с одновременным достижением более высокой аккумуляции конечного конъюгата в опухолях.

Был осуществлен дизайн структуры 1, позволяющий одностадийно вводить в структуру ЧСА как остаток *клозо*-додекабората (препарата БНЗТ), так и гемцитабин (химиотерапевтическое средство). Это достигается за счет наличия в структуре остатка малеимида, функциональной группы, активной для присоединения к ЧСА по сульфгидрильным группам.

Схема синтеза целевого агента представлена на схеме 5. Идея синтеза состояла в том, чтобы использовать гемцитабин как мультимодальную молекулу, имеющую сразу несколько функциональных групп, доступных для химической модификации

(экзогетероциклическую аминогруппу и 3'- и 5'-гидроксильные группы рибозы). Поскольку 3'-ОН группа, вероятно, важна для цитотоксического действия гемцитабина [41, 42], мы модифицировали только 5'-ОН группу. Мы использовали аминогруппу гемцитабина для введения *клозо*-додекабората и группу 5'-ОН для связывания малеимидного фрагмента через фосфамидную связь и расширенный гидрофильный диаминолинкер.

Стоит отметить, что, согласно литературным данным [43,44], гемцитабин при попадании в клетки подвергается фосфорилированию. Дизайн структуры предусматривает гидролиз фосфамидной связи соединения 1 в кислых условиях в лизосомах после попадания в раковые клетки, с последующим высвобождением 5'-гемцитабин-фосфата. Таким образом, такая модификация гемцитабина должна приводить к увеличению его цитостатических свойств.

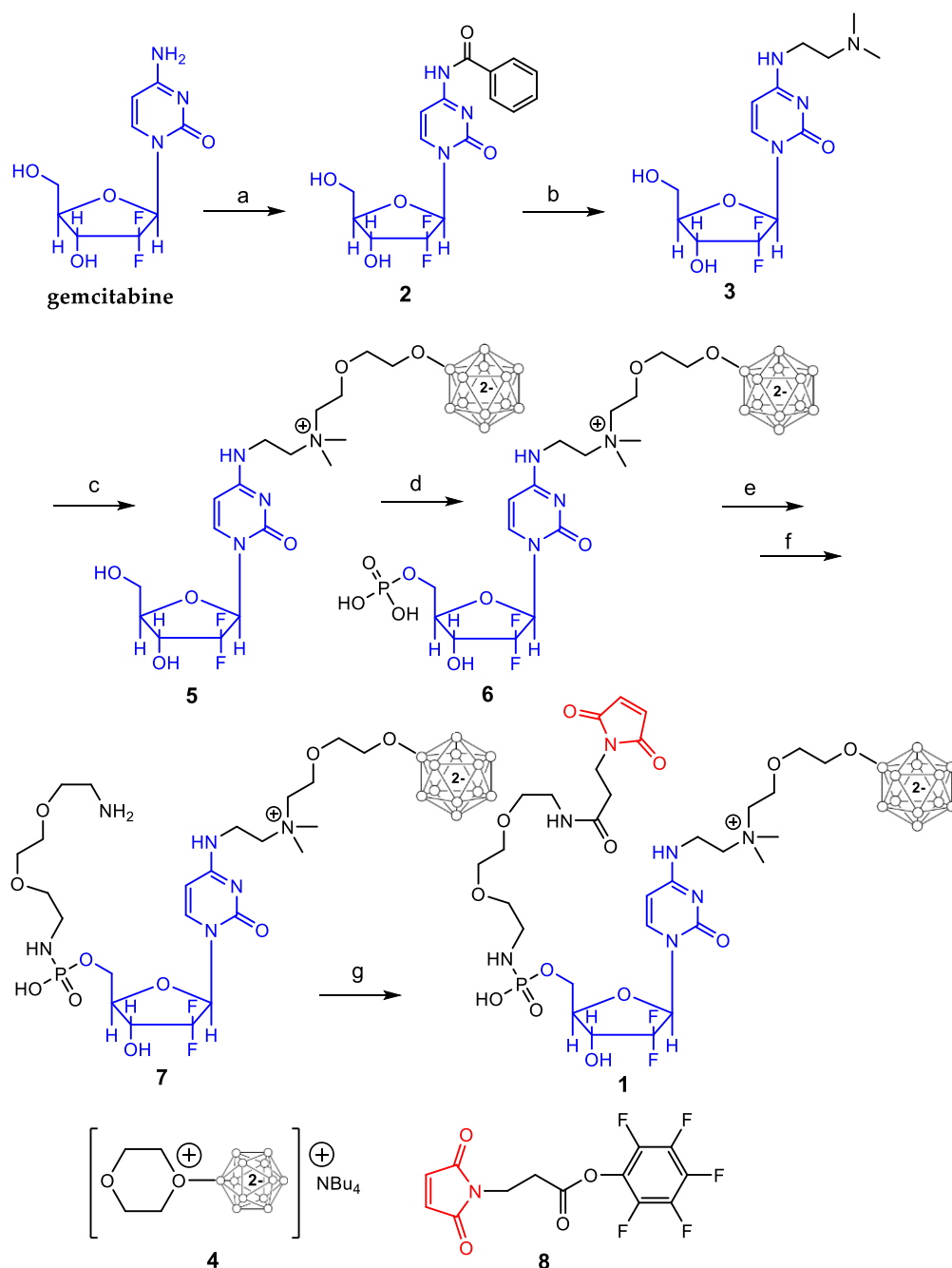


Рисунок 5. Стратегия синтеза целевого соединения.

Ранее [45] было установлено, что оксониевые производные *клозо*-додекабората, такие как соединение 4 (схема 5), способны реагировать с различными аминами с высокими выходами. В статье [46] показано селективное алкилирование третичных аминов в присутствии гидроксильных групп с использованием диоксониевого производного 4. Мы использовали этот подход для внедрения *клозо*-додекаборатного фрагмента в структуру гемцитабина. Сначала мы бензоилировали экзоциклическую аминогруппу гемцитабина аналогично бензоилированию цитидина [47]. Затем бензоильное производное 2 (схема 5) подвергли реакции переаминирования по методике, описанной в [48]. Выделенное

соединение 3 (схема 5), содержащее третичную аминогруппу, алкилировали диоксониевым производным *клозо*-додекабората 4 согласно методике [46]. Мы изменили протокол синтеза и использовали в качестве растворителя диметилформамид (ДМФА) вместо ацетонитрила для лучшей растворимости реагентов. Было выделено соединение 5 (схема 5) — конъюгат гемцитабина и *клозо*-додекабората. Строение конъюгата 5 и его предшественников подтверждены методами ^1H , ^{13}C , ^{19}F ЯМР-спектроскопии и ESI масс-спектрометрией.

Соединение 5 селективно фосфорилируется по 5' положению рибозы с получением 6 (схема 5) при использовании протоколов из статей [49–51]. Конъюгат 6 был выделен в виде трис(триэтиламмонийной) соли и охарактеризован методами ^1H , ^{13}C , ^{19}F ЯМР-спектроскопии и ESI масс-спектрометрии.

Затем фосфатную группу соединения 6 модифицировали диаминолинкером. В ходе экспериментов мы обнаружили, что длина линкера между остатком малеимида и фосфатом является ключевым моментом для стабильности таких соединений. Было обнаружено, что соединение 9 (Рис. 2), содержащее короткий диаминопропильный линкер, гидролизует в водных условиях с образованием соединения 9*, что подтверждается методом ^1H ЯМР, а также масс-спектрометрией.

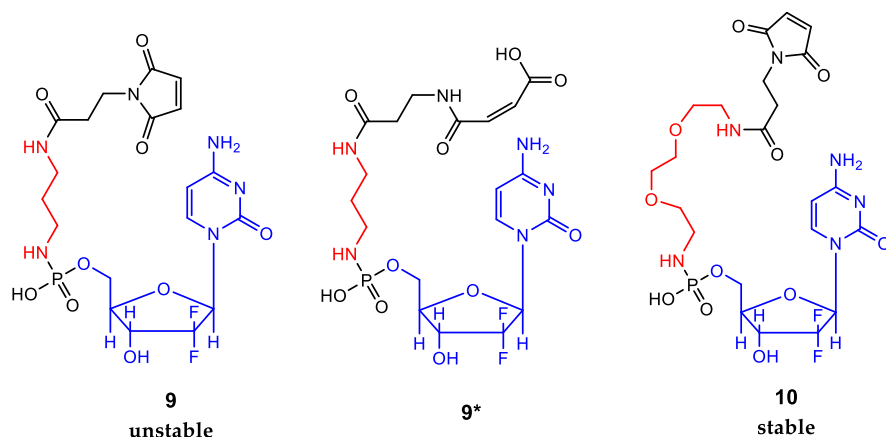


Рис. 2. Строение соединений 9 и 10.

Было предположено, что в процесс гидролиза может вносить вклад соседняя фосфатная группа. Действительно, соединение 10 (Рис. 2), содержащее удлиненный линкер, оказалось стабильным в тех же условиях. Итак, мы использовали этот расширенный линкер для синтеза целевого соединения 1.

Мы использовали опубликованный метод [53] для синтеза соединения 7 (схема 5), но изменили процесс очистки целевого продукта. Реакция производного малеимида 8 и алифатической аминогруппы 7 требует полного удаления примесей 2-тиопиридина и примеси диамина из 7 во избежание побочных реакций. Мы провели трехступенчатую

хроматографическую очистку и выделили триэтиламмонийную соль соединения 7. На последней стадии активированный пентафторфениловый эфир 8 был использован для модификации соединения 7 по методике, опубликованной в [54]. Малеимидное производное 1 было выделено в виде бис(триэтиламмонийной) соли с высоким общим выходом. Данные ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{19}F , ^{31}P и масс-спектрометрии подтвердили строение целевого соединения.

Выводы

1. Разработан фотостабильный краситель, спектральные характеристики которого полностью удовлетворяют критериям обнаружения сигнала нейрохирургической оптикой (операционными микроскопами, оснащенными флуоресцентными аналитическими модулями). Строение и свойства красителя доказаны физико-химическими методами (ЯМР-спектроскопия, mass-спектрометрия, UV-vis, спектрофлуориметрия). Отсутствие эффекта «выцветания» при экспозиции в синем свете подтверждено в эксперименте *in vitro* на приборной базе Федерального центра нейрохирургии, г. Новосибирск.

2. Разработан метод синтеза борсодержащего препарата, содержащего остаток химиотерапевтического средства, а также функциональную группу для присоединения к ЧСА. На сегодняшний день была осуществлена конъюгация нового агента с человеческим сывороточным альбумином. По аналогии с красителем, были проведены первичные биологические эксперименты, в ходе которых установлено, что конъюгат ЧСА и нового агента проявляет дозозависимую токсичность в отношении клеточной линии глиобластомы человека T98G при концентрации белка 0,03–0,06 мМ. Полумаксимальная ингибирующая концентрация (IC_{50}) для конъюгата альбумина составляет 0,47 мМ с коэффициентом корреляции $R = 0,82$. Кроме того, были проведены исследования с применением нейтронного облучения. Эксперименты с использованием конъюгата ЧСА и нового соединения в БНЗТ показывают снижение жизнеспособности опухолевых клеток T98G при облучении эпитепловыми нейтронами с потоком нейтронов $2,2 \times 10^{12} \text{ см}^{-2}$. С учетом токсичности конъюгата в отношении раковых клеток без облучения имеет место синергический эффект остатков гемцитабина и клозо-додекабората. Таким образом, конструкция данного типа перспективна для комбинированной терапии.

Публикации по теме диссертации

Статьи:

1. Raskolupova V., Popova T., Zakharova O., Abramova T., Silnikov V. New BODIPY Dye with a Large Stokes Shift for Biopolymer Labelling. Chemistry Proceedings. 2021, V. 3, P. 72 (опубликована)
2. Raskolupova V.I., Popova T.V., Zakharova O., Nikotina A.E., Abramova T.V., Silnikov V.N. Human Serum Albumin Labelling with a New BODIPY Dye Having a Large Stokes Shift. Molecules 2021, 26, 2679. (опубликована)
3. Popova T.V., Dymova M.A., Koroleva L.S., Zakharova O., Lisitskiy V.A., Raskolupova V.I., Sycheva T., Taskaev S., Silnikov V.N., Godovikova T.S. Homocystamide Conjugates of Human Serum Albumin as a Platform to Prepare Bimodal Multidrug Delivery Systems for Boron Neutron Capture Therapy. Molecules. 2021, V. 26, P. 6537. (опубликована) 10.3390/molecules26216537
4. Raskolupova V.I., Wang M., Dymova M.A., Petrov G.O., Shchudlo I., Taskaev S.Y., Abramova T.V., Godovikova T.S., Silnikov V.N., Popova T.V. Design of the New *Closo*-Dodecarborate-Containing Gemcitabine Analogue for the Albumin-Based Theranostics Composition. Molecules. 2023, V. 28, P. 2672.
5. М. Ван, В. И. Роголева, Т. В. Попова, О. Д. Захарова, Т. С. Годовикова, В. Н. Сильников. Изучение *in vitro* влияния гомоцистеинового линкера на поведение конъюгатов человеческого сывороточного альбумина и монометилауристатина F. Химия в интересах устойчивого развития 32 (2024) 773–782.

Тезисы докладов научных конференций:

1. Raskolupova V., Popova T., Zakharova O., Abramova T., Silnikov V. New BODIPY Dye with a Large Stokes Shift for Biopolymer Labelling. The 24th International Electronic Conference on Synthetic Organic Chemistry. Session Bioorganic, Medicinal and Natural Products Chemistry. sciforum-038961.
2. Расколупова В. И., Попова Т. В., Захарова О. Д., Абрамова Т. В., Сильников В. Н. Новый BODIPY краситель с большим стоксовым сдвигом для мечения биополимеров. Научная конференция с элементами школы молодых ученых «Biotop 2020: актуальные вопросы современной биологии». Новосибирск, 2020. С. 19.
3. Расколупова В. И. Синтез новых красителей с большим стоксовым сдвигом, адаптированных для применения в биохимических исследованиях. Материалы 59-й Международной научной студенческой конференции. 12-23 апреля 2021 г., Новосибирск. С. 33.
4. В. И. Расколупова, Т. В. Абрамова, В. Н. Сильников. Синтез новых красителей с большим стоксовым сдвигом, адаптированных для применения в биохимических исследованиях. Первая всероссийская школа для молодых ученых по медицинской химии MEDCHEMSCHOOL. 4-9 июля 2021, Новосибирск, Россия. С. 117.
5. V. Raskolupova, V. Silnikov, T. Abramova. A new multimodal construct for BNCT. 4th All-Russian School of Young Scientists on BNCT. July 11-12, 2022 Novosibirsk, Russia
6. T. Popova, S. Tsyrempilov, L. Koroleva, V. Raskolupova, M. Dymova, E. Zavjalov, O. Zakharova, T. Sycheva, S. Taskaev, V. Silnikov, T. Godovikova. Human serum albumin as a universal platform for constructing theranostics in the framework of boron neutron capture therapy. 4th All-Russian School of Young Scientists on BNCT. July 11-12, 2022 Novosibirsk, Russia
7. Расколупова В. И., Сильников В. Н., Абрамова Т. В. Новые мультимодальные конструкции для БНЗТ. ВСЕРОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «СИНТЕТИЧЕСКАЯ БИОЛОГИЯ И БИОФАРМАЦЕВТИКА» Новосибирск, 24 - 28 июля 2022 г.
8. Сильников В. Н., Аврамчук Т. В., Ван М., Абрамова Т. В., Расколупова В. И., Таскаев С. Ю., Дымова М. А., Захарова О. Д., Годовикова Т. С. Человеческий сывороточный альбумин - универсальная платформа для создания тераностиков для БНЗТ. ВСЕРОССИЙСКАЯ

КОНФЕРЕНЦИЯ «СИНТЕТИЧЕСКАЯ БИОЛОГИЯ И БИОФАРМАЦЕВТИКА» Новосибирск, 24 - 28 июля 2022 г.

9. Потапова Е.С., Расколупова В.И. Новое бинарное соединение для бор-нейтронозахватной терапии. Материалы 61-й Международной научной студенческой конференции. 17-26 апреля 2023 г., Новосибирск. С. 34.

10. Расколупова В.И., Аврамчук Т.В., Абрамова Т.В., Сильников В.Н. Тераностик на основе человеческого сывороточного альбумина для комбинирования БНЗТ и химиотерапии. XVI Всероссийской научно-практической конференции «Химическая наука и образование Красноярья». 18-20 мая 2023 г. Красноярск. С. 88.

11. Рогалева В.И. Разработка новых борсодержащих соединений для тераностики злокачественных опухолей. Сборник тезисов докладов участников V Международной научной конференции «Наука будущего» и VIII Всероссийского молодежного научного форума «Наука будущего — наука молодых». 2023, Орел. С.117.

12. Rogaleva V., Wang, M., Popova T., Abramova T., Silnikov V. HSA-based theranostics promise to combine BNCT and chemotherapy. Book of Abstracts of the 5th All-Russian School of Young Scientists on BNCT. November 13-14, 2023, Novosibirsk, Russia. P. 33.

13. Wang M., Rogaleva V.I., Kasatova A.I., Zakharova O.D., Avramchuk T.V. Development of albumin-based theranostic conjugates for combining chemotherapy with boron-neutron capture therapy. Book of Abstracts of the 5th All-Russian School of Young Scientists on BNCT. November 13-14, 2023, Novosibirsk, Russia. P. 16.

14. Рогалева В., Ван М. Новые борсодержащие соединения для тераностики злокачественных опухолей. BioTop-2023: Достижения молодых ученых ИХБФМ — Новосибирск, ИХБФМ СО РАН, 2023. 30 ноября – 1 декабря, Новосибирск, Россия. С.73. (Научная молодежная школа-конференция «BioTop-2023. Достижения молодых ученых ИХБФМ» 30 ноября - 1 декабря 2023, г. Новосибирск, Россия).

Патенты:

Заявка на патент. Производные 4,4-дифтор-4-бор-3а,4а-диаза-5-индацена, пригодные в качестве флуоресцентных красителей. Рогалева В.И., Сильников В.Н. 2024, N 2024137639.

Список литературы

1. Smoll N. R., Schaller K., Gautschi O. P. Long-term survival of patients with glioblastoma multiforme (GBM) //Journal of Clinical Neuroscience. – 2013. – Т. 20. – №. 5. – С. 670-675.
2. Wang Y., Jiang T. Understanding high grade glioma: molecular mechanism, therapy and comprehensive management //Cancer letters. – 2013. – Т. 331. – №. 2. – С. 139-146.
3. Patel V. N. et al. Network signatures of survival in glioblastoma multiforme //PLoS computational biology. – 2013. – Т. 9. – №. 9. – С. e1003237.
4. Brown T. J. et al. Association of the extent of resection with survival in glioblastoma: a systematic review and meta-analysis //JAMA oncology. – 2016. – Т. 2. – №. 11. – С. 1460-1469.
5. Tewarie I. A. et al. Survival prediction of glioblastoma patients—are we there yet? A systematic review of prognostic modeling for glioblastoma and its clinical potential //Neurosurgical review. – 2021. – Т. 44. – С. 2047-2057.
6. Ротаров А. А. et al. Клинические рекомендации по использованию интраоперационной флуоресцентной диагностики в хирургии опухолей головного мозга //Вопросы нейрохирургии им. Н. Н. Бурденко. – 2015. – Т. 79. – №. 5. – С. 91-101.
7. Stummer W. et al. Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomised controlled multicentre phase III trial //The lancet oncology. – 2006. – Т. 7. – №. 5. – С. 392-401.
8. Li Y. et al. Intraoperative fluorescence-guided resection of high-grade gliomas: a comparison of the present techniques and evolution of future strategies //World neurosurgery. – 2014. – Т. 82. – №. 1-2. – С. 175-185.
9. Stummer W. et al. Intraoperative fluorescence diagnosis in the brain: a systematic review and suggestions for future standards on reporting diagnostic accuracy and clinical utility //Acta neurochirurgica. – 2019. – Т. 161. – С. 2083-2098.
10. 8. Sanai N. et al. An extent of resection threshold for newly diagnosed glioblastomas //Journal of neurosurgery. – 2011. – Т. 115. – №. 1. – С. 3-8.
11. Langer D. J. et al. Advances in intraoperative optics: a brief review of current exoscope platforms //Operative Neurosurgery. – 2020. – Т. 19. – №. 1. – С. 84-93.
12. Stummer W. et al. 5-Aminolevulinic acid-derived tumor fluorescence: the diagnostic accuracy of visible fluorescence qualities as corroborated by spectrometry and histology and postoperative imaging //Neurosurgery. – 2014. – Т. 74. – №. 3. – С. 310.
13. Tonn JC, Stummer W. Fluorescence-guided resection of malignant gliomas using 5-aminolevulinic acid: practical use, risks, and pitfalls. Clin Neurosurg. 2008;55(3):20-26.
14. Lacroix M. et al. A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival //Journal of neurosurgery. – 2001. – Т. 95. – №. 2. – С. 190-198.
15. Loudet A., Burgess K. BODIPY dyes and their derivatives: syntheses and spectroscopic properties //Chemical reviews. – 2007. – Т. 107. – №. 11. – С. 4891-4932.
16. Cao D. et al. Through bond energy transfer (TBET)-based fluorescent chemosensors //Journal of Photochemistry and Photobiology C: Photochemistry Reviews. – 2020. – Т. 44. – С. 100371.

17. Гордон А. и др. Спутник химика: Физико-химические свойства, методики библиография: пер. англ. – мир, 1976. – Т. 3.
18. Kalot G. et al. Aza-BODIPY: A new vector for enhanced theranostic boron neutron capture therapy applications //Cells. – 2020. – Т. 9. – №. 9. – С. 1953.
19. Zhao Y. et al. Through-bond energy transfer cassettes based on coumarin–Bodipy/distyryl Bodipy dyads with efficient energy efficiencies and large pseudo-Stokes' shifts //Journal of materials chemistry. – 2011. – Т. 21. – №. 35. – С. 13168-13171.
20. Dymova M. A. et al. Boron neutron capture therapy: Current status and future perspectives //Cancer communications. – 2020. – Т. 40. – №. 9. – С. 406-421.
21. Koivunoro H. et al. Biokinetic analysis of tissue boron (^{10}B) concentrations of glioma patients treated with BNCT in Finland //Applied Radiation and Isotopes. – 2015. – Т. 106. – С. 189-194.
22. He T., Chittur S. V., Musah R. A. Impact on glioblastoma U87 cell gene expression of a carborane cluster-bearing amino acid: Implications for carborane toxicity in mammalian cells //ACS Chemical Neuroscience. – 2018. – Т. 10. – №. 3. – С. 1524-1534.
23. Miyabe J. et al. Boron delivery for boron neutron capture therapy targeting a cancer-upregulated oligopeptide transporter //Journal of Pharmacological Sciences. – 2019. – Т. 139. – №. 3. – С. 215-222.
24. Kang W. et al. Cyclic-RGDyC functionalized liposomes for dual-targeting of tumor vasculature and cancer cells in glioblastoma: An in vitro boron neutron capture therapy study //Oncotarget. – 2017. – Т. 8. – №. 22. – С. 36614.
25. Isono A. et al. Design, synthesis, and evaluation of lipopeptide conjugates of mercaptoundecahydrododecaborate for Boron neutron capture therapy //ChemMedChem. – 2019. – Т. 14. – №. 8. – С. 823-832.
26. Yang W. et al. Convection enhanced delivery of boronated EGF as a molecular targeting agent for neutron capture therapy of brain tumors //Journal of neuro-oncology. – 2009. – Т. 95. – №. 3. – С. 355-365.
27. Kikuchi S. et al. Maleimide-functionalized closo-dodecaborate albumin conjugates (MID-AC): Unique ligation at cysteine and lysine residues enables efficient boron delivery to tumor for neutron capture therapy //Journal of Controlled Release. – 2016. – Т. 237. – С. 160-167.
28. Olusanya T. O. B. et al. Liposome formulations of o-carborane for the boron neutron capture therapy of cancer //Biophysical chemistry. – 2019. – Т. 247. – С. 25-33.

29. Barth R. F. et al. Evaluation of TK1 targeting carboranyl thymidine analogs as potential delivery agents for neutron capture therapy of brain tumors //Applied Radiation and Isotopes. – 2015. – T. 106. – C. 251-255.
30. Shi Y. et al. Tracing boron with fluorescence and PET imaging of boronated porphyrin nanocomplex for imaging guided boron neutron capture therapy //ACS Appl Mater Interfaces. – 2018. – T. 10. – №. 50. – C. 43387-43395.
31. Ferreira T. H. et al. An assessment of the potential use of BNNTs for boron neutron capture therapy //Nanomaterials. – 2017. – T. 7. – №. 4. – C. 82.
32. Hawthorne M. F. The role of chemistry in the development of boron neutron capture therapy of cancer //Angewandte Chemie International Edition in English. – 1993. – T. 32. – №. 7. – C. 950-984.
33. Kabalka G. W., Yao M. L. The synthesis and use of boronated amino acids for boron neutron capture therapy //Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry (Formerly Current Medicinal Chemistry-Anti-Cancer Agents). – 2006. – T. 6. – №. 2. – C. 111-125.
34. Matteson D. S. et al. Synthesis and biological evaluation of water-soluble 2-boronoethylthio compounds //Journal of Medicinal Chemistry. – 1964. – T. 7. – №. 5. – C. 640-643.
35. Spielvogel B. F. et al. Boron analogs of α -amino acids. – 1982. – №. BNL--51730.
36. Spielvogel B.F. et al. Boron analogs of the α -amino acids. Synthesis, X-ray crystal structure, and biological activity of ammonia-carboxyborane, the boron analog of glycine // Journal of American Chemical Society. – 1980. – T. 102. – №. 20. – C. 6343-6344.
37. Kabalka G. W., Yao M. L., Navarane A. Synthesis of a boronated amino acid as a potential neutron therapy agent: 1-amino-3-[(dihydroxyboryl) ethyl] cyclobutanecarboxylic acid //Tetrahedron letters. – 2005. – T. 46. – №. 29. – C. 4915-4917.
38. Kabalka G. W. et al. Biological evaluation of boronated unnatural amino acids as new boron carriers //Applied Radiation and Isotopes. – 2009. – T. 67. – №. 7-8. – C. S374-S379.
39. Li J. et al. A metabolically stable boron-derived tyrosine serves as a theranostic agent for positron emission tomography guided boron neutron capture therapy //Bioconjugate Chemistry. – 2019. – T. 30. – №. 11. – C. 2870-2878.
40. Ban H. S., Nakamura H. Boron-based drug design //The Chemical Record. – 2015. – T. 15. – №. 3. – C. 616-635.

41. Lobanova I. A. et al. A novel approach to the synthesis of amino acids based on cobalt bis (dicarbollide) //Russian Chemical Bulletin. – 2010. – T. 59. – №. 12. – C. 2302-2308.
42. Michiue H. et al. The acceleration of boron neutron capture therapy using multi-linked mercaptoundecahydrododecaborate (BSH) fused cell-penetrating peptide //Biomaterials. – 2014. – T. 35. – №. 10. – C. 3396-3405.
43. Michiue H. et al. Self-assembling A6K peptide nanotubes as a mercaptoundecahydrododecaborate (BSH) delivery system for boron neutron capture therapy (BNCT) //Journal of Controlled Release. – 2021. – T. 330. – C. 788-796.
44. Bastiancich C., Bastiat G., Lagarce F. Gemcitabine and glioblastoma: challenges and current perspectives //Drug discovery today. – 2018. – T. 23. – №. 2. – C. 416-423.
- Taskaev S. et al. Development of lithium target for accelerator based neutron capture therapy //Target. – 2006. – T. 1. – №. 1.6. – C. 1012.
45. Zhuo J. C. et al. Boron-containing heterocycles: syntheses, structures, and properties of benzoborauracils and a benzoborauracil nucleoside //The Journal of Organic Chemistry. – 1999. – T. 64. – №. 26. – C. 9566-9574.
46. Tjarks W. The use of boron clusters in the rational design of boronated nucleosides for neutron capture therapy of cancer //Journal of Organometallic Chemistry. – 2000. – T. 614. – C. 37-47.
47. Byun Y. et al. Preparation and biological evaluation of ^{10}B -enriched 3-[5-{2-(2, 3-dihydroxyprop-1-yl)-o-carboran-1-yl} pentan-1-yl] thymidine (N5-2OH), a new boron delivery agent for boron neutron capture therapy of brain tumors //Journal of medicinal chemistry. – 2006. – T. 49. – №. 18. – C. 5513-5523.
48. Barth R. F. et al. Thymidine kinase 1 as a molecular target for boron neutron capture therapy of brain tumors //Proceedings of the National Academy of Sciences. – 2008. – T. 105. – №. 45. – C. 17493-17497.



Отчет о проверке

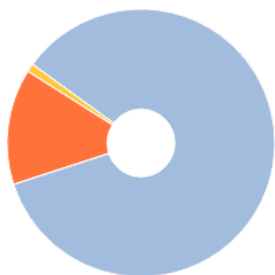
Автор: Рогалева Валерия Игоревна

Проверяющий: Мирошниченко Светлана Константиновна

Название документа: научный доклад Рогалева_wr

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОВЕРКИ

Тариф: FULL



Совпадения:
14,04%



Оригинальность:
85,01%



ИИ-контент:
0%



Цитирования:
0%



Самоцитирования:
0,95%



«Совпадения», «Цитирования», «Самоцитирования», «Оригинальность» являются отдельными показателями, отображаются в процентах и в сумме дают 100%, что соответствует проверенному тексту документа.

- Совпадения** — фрагменты проверяемого текста, полностью или частично сходные с найденными источниками, за исключением фрагментов, которые система отнесла к цитированию или самоцитированию. Показатель «Совпадения» — это доля фрагментов проверяемого текста, отнесенных к совпадениям, в общем объеме текста.
- Самоцитирования** — фрагменты проверяемого текста, совпадающие или почти совпадающие с фрагментом текста источника, автором или соавтором которого является автор проверяемого документа. Показатель «Самоцитирования» — это доля фрагментов текста, отнесенных к самоцитированию, в общем объеме текста.
- Цитирования** — фрагменты проверяемого текста, которые не являются авторскими, но которые система отнесла к корректно оформленным. К цитированиям относятся также шаблонные фразы; библиография; фрагменты текста, найденные модулем поиска «СПС Гарант: нормативно-правовая документация». Показатель «Цитирования» — это доля фрагментов проверяемого текста, отнесенных к цитированию, в общем объеме текста.
- Текстовое пересечение** — фрагмент текста проверяемого документа, совпадающий или почти совпадающий с фрагментом текста источника.
- Источник** — документ, проиндексированный в системе и содержащийся в модуле поиска, по которому проводится проверка.
- Оригинальный текст** — фрагменты проверяемого текста, не обнаруженные ни в одном источнике и не отмеченные ни одним из модулей поиска. Показатель «Оригинальность» — это доля фрагментов проверяемого текста, отнесенных к оригинальному тексту, в общем объеме текста.

Обращаем Ваше внимание, что система находит текстовые совпадения проверяемого документа с проиндексированными в системе источниками. При этом система является вспомогательным инструментом, определение корректности и правомерности совпадений или цитирований, а также авторства текстовых фрагментов проверяемого документа остается в компетенции проверяющего.

ИНФОРМАЦИЯ О ДОКУМЕНТЕ

Номер документа: 37

Тип документа: Не указано

Дата проверки: 10.09.2025 12:14:33

Дата корректировки: 10.09.2025 12:21:10

Количество страниц: 26

Символов в тексте: 42890

Слов в тексте: 5375

Число предложений: 678

Комментарий: не указано

ПАРАМЕТРЫ ПРОВЕРКИ

Выполнена проверка с учетом редактирования: Да
Исключение элементов документа из проверки: Нет
Выполнено распознавание текста (OCR): Да
Выполнена проверка с учетом структуры: Нет

Модули поиска: Шаблонные фразы, IEEE, Цитирование, Переводные заимствования, Перефразирования по коллекции IEEE, Коллекция НБУ, Переводные заимствования по коллекции Интернет в русском сегменте, Сводная коллекция ЭБС, ИПС Адилет, Рувики, СМИ России и СНГ, Перефразированные заимствования по коллекции Интернет в английском сегменте, Публикации РГБ, Патенты СССР, РФ, СНГ, Кольцо вузов, Перефразирования по СПС ГАРАНТ: аналитика, Медицина, Диссертации НББ, СПС ГАРАНТ: аналитика, Переводные заимствования по коллекции Гарант: аналитика, Перефразированные заимствования по коллекции Интернет в русском сегменте, Публикации eLIBRARY, Кольцо вузов (переводы и перефразирования), Переводные заимствования по коллекции Интернет в английском сегменте, Публикации РГБ (переводы и перефразирования), Публикации eLIBRARY (переводы и перефразирования), Переводные заимствования IEEE, СПС ГАРАНТ: нормативно-правовая документация, Интернет Плюс

❗ **Модули, недоступные в рамках тарифа:** Интернет Free

ИСТОЧНИКИ

№	Доля в тексте	Доля в отчете	Источник	Актуален на	Модуль поиска	Комментарий
[01]	6,16%	0%	ВКР Цыремпиллов СА	12 Июн 2023	Кольцо вузов	Источник исключен. Причина: Документ не является парафразом источника. Стандартное описание методик, не является плагиатом
[02]	5,74%	5,74%	ВКР Цыремпиллов СА	12 Июн 2023	Кольцо вузов (переводы и перефразирования)	
[03]	4,58%	0%	Расколупова_Валерия_диплом	25 Мая 2021	Кольцо вузов (переводы и перефразирования)	Источник исключен. Причина: Документ не является парафразом источника. Стандартное описание методик, не является плагиатом
[04]	4,4%	0%	Публикации по проекту бор-нейт... https://inp.nsk.su	06 Мар 2024	Интернет Плюс	Источник исключен. Причина: Документ не является парафразом источника.
[05]	4,36%	0%	Публикации по проекту бор-нейт... https://inp.nsk.su	09 Дек 2024	Интернет Плюс	Источник исключен. Причина: Документ не является парафразом источника.
[06]	4,08%	0%	Расколупова_Валерия_диплом	25 Мая 2021	Кольцо вузов	Источник исключен. Причина: Документ не является парафразом источника. Стандартное описание методик, не является плагиатом
[07]	3,51%	1,58%	Нейтроны и онкология – тема на... https://cyberleninka.ru	20 Ноя 2020	Перефразированные заимствования по коллекции Интернет в русском сегменте	
[08]	3,38%	0%	Нейтроны и онкология https://yandex.ru	20 Сен 2019	Интернет Плюс	
[09]	3,38%	0%	Загрузить https://bsu.edu.ru	30 Авг 2017	Интернет Плюс	
[10]	3,32%	0%	НЕЙТРОНЫ И ОНКОЛОГИЯ. http://elibrary.ru	27 Янв 2014	Публикации eLIBRARY	
[11]	3,18%	0,65%	НЕЙТРОНЫ И ОНКОЛОГИЯ. http://elibrary.ru	27 Янв 2014	Публикации eLIBRARY (переводы и перефразирования)	
[12]	2,57%	1,85%	Нейтроны и онкология https://core.ac.uk	20 Янв 2023	Перефразированные заимствования по коллекции Интернет в русском сегменте	
[13]	2,39%	0%	Ван, Мэйлин Разработка борсоде... http://dlib.rsl.ru	01 Янв 2025	Публикации РГБ	Источник исключен. Причина: Документ не является парафразом источника.
[14]	2,39%	0%	http://www.niboch.nsc.ru/lib/exe/f... http://niboch.nsc.ru	21 Фев 2025	Интернет Плюс	Источник исключен. Причина: Документ не является парафразом источника.
[15]	1,91%	0%	https://bnct.inp.nsk.su/publics/202... https://bnct.inp.nsk.su	05 Июл 2025	Интернет Плюс	Источник исключен. Причина: Библиография определена неверно.
[16]	1,87%	0,69%	Новые мультимодальные констр...	20 Дек 2022	Публикации eLIBRARY (переводы и перефразирования)	

[17]	1,76%	0%	Чубаров, Алексей Сергеевич Мол... http://dlib.rsl.ru	01 Янв 2016	Публикации РГБ	Источник исключен. Причина: Документ не является парафразом источника.
[18]	1,58%	0%	Book of abstracts.pdf https://indico.inp.nsk.su	29 Апр 2024	Интернет Плюс	Источник исключен. Причина: Документ не является парафразом источника.
[19]	1,53%	0%	https://doc-08-8o-docs.googleusercontent.com	25 Сен 2024	Интернет Плюс	Источник исключен. Причина: Документ не является парафразом источника.
[20]	1,45%	0%	Чубаров, Алексей Сергеевич Мол... http://dlib.rsl.ru	01 Янв 2016	Публикации РГБ (переводы и перефразирования)	
[21]	1,37%	0%	Курочкин Тихон Дипломная рабо...	11 Июн 2024	Кольцо вузов	Источник исключен. Причина: Библиография определена неверно.
[22]	1,27%	1,27%	SBB_2022.pdf https://pure.nsu.ru	03 Ноя 2023	Перефразированные заимствования по коллекции Интернет в русском сегменте	
[23]	1,24%	0%	http://www.niboch.nsc.ru/lib/exe/f... http://niboch.nsc.ru	21 Фев 2025	Перефразированные заимствования по коллекции Интернет в русском сегменте	Источник исключен. Причина: Документ не является парафразом источника.
[24]	1,12%	0%	5-Хлорметилизоксазолы – удобн... http://elibrary.ru	01 Янв 2021	Публикации eLIBRARY	Источник исключен. Причина: Документ не является парафразом источника.
[25]	1,02%	0%	DIPLOM_Nikotinoy	04 Июн 2021	Кольцо вузов	Источник исключен. Причина: Документ не является парафразом источника.
[26]	1,01%	0%	Бикчурина, Марина Игоревна Ис... http://dlib.rsl.ru	01 Янв 2024	Публикации РГБ	Источник исключен. Причина: Документ не является парафразом источника.
[27]	0,96%	0%	Сарычева, Марина Михайловна ... http://dlib.rsl.ru	01 Янв 2024	Публикации РГБ	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[28]	0,96%	0%	http://conf.nsc.ru/files/conferences... http://conf.nsc.ru	05 Июл 2022	Интернет Плюс	Источник исключен. Причина: Документ не является парафразом источника.
[29]	0,95%	0%	Маслов, Николай Анатольевич Л... http://dlib.rsl.ru	01 Янв 2018	Публикации РГБ	Источник исключен. Причина: Документ не является парафразом источника.
[30]	0,95%	0,95%	Изучение <i>in vitro</i> влияния ... http://elibrary.ru	01 Янв 2024	Публикации eLIBRARY	
[31]	0,95%	0%	Изучение <i>in vitro</i> влияния ... http://elibrary.ru	01 Янв 2024	Публикации eLIBRARY (переводы и перефразирования)	
[32]	0,9%	0,42%	https://doc-08-8o-docs.googleusercontent.com	25 Сен 2024	Перефразированные заимствования по коллекции Интернет в русском сегменте	
[33]	0,9%	0%	Дипломная работа. Потапова Е.С....	12 Июн 2023	Кольцо вузов	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[34]	0,88%	0%	Савин, Иннокентий Андреевич И... http://dlib.rsl.ru	03 Апр 2025	Публикации РГБ	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[35]	0,88%	0%	Бор-нейтронозахватная терапия ... https://cyberleninka.ru	10 Июн 2025	Перефразированные заимствования по коллекции Интернет в русском сегменте	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[36]	0,87%	0%	avtoreferatB1	24 Мая 2023	Кольцо вузов	
[37]	0,71%	0%	ВКР_Сунбули_Хетам	25 Мая 2025	Кольцо вузов	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[38]	0,69%	0%	4535995.ГЛ компании Гарант - Са... http://ivo.garant.ru	20 Окт 2023	Перефразирования по СПС ГАРАНТ: аналитика	
[39]	0,65%	0%	не указано	13 Янв 2022	Шаблонные фразы	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[40]	0,65%	0,65%	Ван Мэйлин	22 Мая 2024	Кольцо вузов (переводы и перефразирования)	
[41]	0,6%	0,6%	Визуализирующие системы на ос... http://elibrary.ru	17 Ноя 2016	Публикации eLIBRARY (переводы и перефразирования)	
[42]	0,59%	0,59%	научно-популярного альманаха http://sk.ru	15 Сен 2018	Перефразированные заимствования по коллекции Интернет в русском сегменте	
[43]	0,59%	0%	Пролекарственные стратегии в с...	27 Окт 2017	Публикации eLIBRARY	
[44]	0,57%	0%	Орлова, Анна Витальевна Синтез... http://dlib.rsl.ru	01 Янв 2005	Публикации РГБ (переводы и перефразирования)	

[45]	0,55%	0%	Шарабрин, Сергей Валерьевич Р... http://dlib.rsl.ru	01 Янв 2024	Публикации РГБ	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[46]	0,55%	0%	autoref-razrabotka-eksperimentaln... https://dissercat.com	31 Окт 2024	Интернет Плюс	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[47]	0,45%	0%	Реагенты для визуализации и на... http://elibrary.ru	28 Янв 2018	Публикации eLIBRARY (переводы и перефразирования)	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[48]	0,45%	0%	https://s3-eu-west-1.amazonaws.com https://s3-eu-west-1.amazonaws.com	25 Янв 2023	Переводные заимствования	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[49]	0,39%	0%	Петров, Николай Вячеславович В... http://dlib.rsl.ru	01 Мая 2025	Публикации РГБ	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[50]	0,39%	0%	диссертация_Кошелев	06 Мар 2025	Кольцо вузов	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[51]	0,37%	0%	не указано http://ivo.garant.ru	03 Авг 2022	СПС ГАРАНТ: аналитика	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[52]	0,37%	0%	не указано http://ivo.garant.ru	03 Авг 2022	СПС ГАРАНТ: аналитика	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[53]	0,36%	0%	Interpretation of radioimpedance s... https://ieeexplore.ieee.org	04 Ноя 2013	IEEE	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[54]	0,36%	0%	Технология микроволнового обе... http://diss.natlib.uz	23 Июл 2021	Коллекция НБУ	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[55]	0,36%	0%	Исследование интеллектуализац... http://diss.natlib.uz	07 Сен 2021	Коллекция НБУ	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[56]	0,36%	0%	54744 http://e.lanbook.com	09 Мар 2016	Сводная коллекция ЭБС	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[57]	0,36%	0%	Формирование подходов к оценк... https://book.ru	01 Янв 2020	Сводная коллекция ЭБС	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[58]	0,36%	0%	Список кавалеров ордена Алекса... https://ru.ruwiki.ru	раньше 2011	Рувики	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[59]	0,36%	0%	Лауреаты Премии Правительств... https://ru.ruwiki.ru	раньше 2011	Рувики	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[60]	0,36%	0%	Лауреаты Премии Правительств... https://ru.ruwiki.ru	раньше 2011	Рувики	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[61]	0,36%	0%	Три бердских предприятия назва... http://berdsk.bezformata.ru	07 Апр 2014	СМИ России и СНГ	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[62]	0,36%	0%	БЭМЗ, Нотис и Продсиб из Бердс... http://berdsk.bezformata.ru	07 Апр 2014	СМИ России и СНГ	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[63]	0,36%	0%	Учёные степени — без Высшей а... http://cheboksari.yodda.ru	21 Дек 2017	СМИ России и СНГ	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[64]	0,36%	0%	Искитимцемент стал надежным р... http://vesiskitim.ru	05 Апр 2014	СМИ России и СНГ	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[65]	0,36%	0%	Способ очистки вируса осповакц... http://findpatent.ru	25 Июн 2015	Патенты СССР, РФ, СНГ	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[66]	0,36%	0%	Алкилирующие фторированные ... http://findpatent.ru	25 Июн 2015	Патенты СССР, РФ, СНГ	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[67]	0,36%	0%	Средство для нейтрализации вир... http://findpatent.ru	25 Июн 2015	Патенты СССР, РФ, СНГ	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[68]	0,36%	0%	Способ получения наноразмерн... http://findpatent.ru	25 Июн 2015	Патенты СССР, РФ, СНГ	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[69]	0,36%	0%	ИХБФМ_ПушкаревскаяА.А.	30 Мая 2025	Кольцо вузов	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[70]	0,36%	0%	T. 2 part#1 http://emll.ru	08 Июл 2017	Медицина	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[71]	0,36%	0%	Экспертиза в российском законо...	19 Дек 2016	Медицина	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[72]	0,36%	0%	не указано http://ivo.garant.ru	04 Авг 2022	СПС ГАРАНТ: аналитика	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[73]	0,36%	0%	Патентованные инновации в мо... http://elibrary.ru	01 Янв 2025	Публикации eLIBRARY	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[74]	0,36%	0%	Государственная фармакопея Ро... http://ivo.garant.ru	15 Мая 2016	СПС ГАРАНТ: нормативно-правовая документация	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[75]	0,36%	0%	Постановление Правительства Н... http://ivo.garant.ru	08 Ноя 2014	СПС ГАРАНТ: нормативно-правовая документация	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[76]	0,36%	0%	Постановление Правительства Н... http://ivo.garant.ru	28 Дек 2015	СПС ГАРАНТ: нормативно-правовая документация	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[77]	0,36%	0%	Постановление Правительства Н... http://ivo.garant.ru	27 Июл 2015	СПС ГАРАНТ: нормативно-правовая	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.

[78]	0,36%	0%	Постановление Правительства Н... http://ivo.garant.ru	15 Окт 2014	документация СПС ГАРАНТ: нормативно-правовая документация	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[79]	0,36%	0%	https://frcftm.ru/wp-content/uploa... https://frcftm.ru	02 Апр 2024	Перефразированные заимствования по коллекции Интернет в русском сегменте	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[80]	0,31%	0%	Попов, Роман Сергеевич Изучен... http://dlib.rsl.ru	01 Янв 2016	Публикации РГБ	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[81]	0,3%	0%	Студенты института психологии ... http://elsu.ru	05 Июн 2019	СМИ России и СНГ	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[82]	0,24%	0%	Вестник гематологии. Том IX. № 2... http://bibliorossica.com	26 Мая 2016	Сводная коллекция ЭБС	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[83]	0,24%	0%	Артикуляторные базы коренных ... http://bibliorossica.com	25 Мая 2016	Сводная коллекция ЭБС	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[84]	0,24%	0%	Веньямина, Алия Гусейн кызы https://ru.ruwiki.ru	раньше 2011	Рувики	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[85]	0,24%	0%	Всероссийская научно-практичес... http://emil.ru	21 Дек 2016	Медицина	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[86]	0,24%	0%	Т. XCIV, № 4, июль-август http://emil.ru	21 Дек 2016	Медицина	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[87]	0,22%	0%	Медицина. Психология. http://elibrary.ru	01 Янв 2021	Публикации eLIBRARY	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[88]	0,22%	0%	Иностранные языки: лингвистик... http://elibrary.ru	01 Янв 2021	Публикации eLIBRARY	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[89]	0,22%	0%	Дипломная работа Лазовская Ан...	07 Июн 2024	Кольцо вузов	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[90]	0,21%	0%	Молекулярное моделирование, с... https://elib.nlb.by	01 Янв 2021	Диссертации НББ	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[91]	0,16%	0%	Нанотехнологии в электронике. ...	19 Дек 2016	Медицина	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[92]	0,16%	0%	Электропроводность на постоя... https://elib.nlb.by	01 Янв 2012	Диссертации НББ	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[93]	0,16%	0%	Спектральные характеристики а... https://elib.nlb.by	01 Янв 2019	Диссертации НББ	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
НАУКИ ИНСТИТУТ ХИМИЧЕСКОЙ БИОЛОГИИ И
ФУНДАМЕНТАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ СИБИРСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК

Отчёт о проверке текста научно-квалификационной работы на
объём заимствования

Рогалева Валерия Игоревна

«Разработка новых мультимодальных борсодержащих наноконструкций для
бор-нейтронозахватной терапии злокачественных опухолей»

Оригинальность работы составляет 85.02%, что соответствует требованиям
порядка и условиям допуска научно-квалификационных работ к защите на
заседании Итоговой аттестации в аспирантуре ИХБФМ СО РАН.

Проверку выполнила секретарь АК – к.б.н. С.К. Мирошниченко