Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования
«Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева»

На правах рукописи

Куракина Елена Сергеевна

Радиационные и химические аспекты стабильности прекурсоров радиофармпрепаратов на основе трехвалентных металлов

2.6.8 Технология редких, рассеянных и радиоактивных элементов

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание учёной степени
кандидата химических наук

Москва – 2026

Диссертационная работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева» на кафедре химии высоких энергий и радиоэкологии и в Лаборатории ядерных проблем Международной межправительственной организации Объединенный институт ядерных исследований.

Научный руководитель:	кандидат химических наук, доцент **Магомедбеков Эльдар Парпачевич**, заведующий кафедрой химии высоких энергий и радиоэкологии в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева»
Научный консультант:	доктор физико-математических наук **Философов Дмитрий Владимирович**, начальник сектора радиохимии Научно-экспериментального отдела ядерной спектроскопии и радиохимии Лаборатории ядерных проблем Международной межправительственной организации Объединенный институт ядерных исследований.
Официальные оппоненты:	доктор химических наук **Винокуров Сергей Евгеньевич,** заместитель директора по научной работе федерального государственного бюджетного учреждения науки Ордена Ленина и Ордена Октябрьской Революции Института геохимии и аналитической химии им. В.И. Вернадского Российской академии наук
	кандидат химических наук **Матвеев Петр Игоревич,** доцент кафедры радиохимии химического факультета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»
Ведущая организация:	Акционерное общество «Радиевый институт имени В.Г. Хлопина»

Защита состоится «15» октября 2026 г. в 15-00 часов на заседании диссертационного совета РХТУ 2.6.04 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский химико–технологический университет имени Д.И. Менделеева (125480, г. Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 20, корп.1) в конференц–зале имени академика В.А. Легасова ИМСЭН-ИФХ.

С диссертацией можно ознакомится в Информационно–библиотечном центре и на официальном сайте федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский химико–технологический университет имени Д.И. Менделеева»
https://www.muctr.ru/university/departments/ods/inhouse/inhouse_announcements/

Автореферат диссертации разослан «___»_____ 20 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
РХТУ 2.6.04, кандидат технических наук М.А. Вартанян

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. На сегодняшний день радиометаллы успешно применяются в ядерной медицине в составе современных радиофармпрепаратов (РФП). Они находят применение в диагностике – например, γ-излучающий ^{111}In для однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ), ^{68}Ga для позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), в терапии: альфа-излучатели (^{225}Ac, ^{213}Bi, ^{223}Ra и др.), бета-излучатели (^{177}Lu, ^{90}Y, ^{161}Tb и др.) и излучатели низкоэнергетических электронов (^{119}Sb, ^{135}La, ^{103}Pd), а также в тераностике, которая использует комбинацию радионуклидов для взаимосвязанных диагностики и терапии. Трехвалентные металлы замечательно подходят для создания тераностических пар из-за высокой устойчивости создаваемых комплексов и их взаимозаменяемости в таких системах. В данной работе предложены методики получения ряда перспективных трехвалентных радиометаллов для РФП: ^{111}In для ОФЭКТ диагностики, ^{44}Sc для ПЭТ диагностики и ^{135}La для оже-терапии.

Ядерные превращения, сопровождающиеся оже-каскадами и/или испусканием конвертированных электронов, могут приводить к химическим и радиационным последствиям. Это может привести к высвобождению дочернего нуклида из комплекса, находящегося в составе РФП. На основе данного явления возможна разработка радионуклидных генераторов, что особенно ценно при разделении ядерных изомеров. С другой стороны, знания этих процессов нужны для анализа работы *in vivo* генераторов, когда и материнский и дочерний радионуклид участвуют в терапии и/или диагностике. Важным аспектом данной работы является разработка методик оценки хелатных комплексов в составе РФП в ультрамикроконцентрациях в наносекундном диапазоне с использованием метода возмущенных угловых корреляций (ВУК).

Совокупность разработанных методик получения радиометаллов для РФП, их синтеза, изучения и анализа химической и радиационной устойчивости этих препаратов представляет безусловную актуальность.

Степень разработанности темы. После открытия эффекта Сциларда-Чалмерса был опубликован ряд работ по разделению ядерных изомеров (^{80m}Br, ^{127m}Te и др.). Однако вышеперечисленные работы описывали лишь качественное разделение изомеров. Позднее было опубликовано исследование о «судьбе» дочернего радионуклида ^{212}Bi после β^- -распада ^{212}Pb, где авторами было показано, что дочерний ^{212}Bi покидает первоначальный комплекс с макроциклическим хелатором DOTA. Жерносековым и др.

был разработан ^{140}Nd/^{140}Pr генератор, основанный на постэффектах радиоактивного распада; данная система лантаноидов интересна в виду ядерно-физических свойств ^{140}Pr для применения в ПЭТ диагностике. Позднее, было изучено влияние постэффектов в парах лантаноидов ^{166}Dy/^{166}Ho и ^{177m}Lu/^{177}Lu, дочерние нуклиды которых применяются в медицине.

В целом представленная в научно-технической литературе информация по изучению локального авторадиолиза и химических последствий радиоактивного распада для комплексов радионуклидов лимитируется считанными исследованиями.

Цель диссертационной работы – разработка методик получения препаратов ^{111}In, ^{44}Sc и ^{135}La из облученных мишеней и оценка влияния постэффектов в прекурсорах радиофармпрепаратов на основе трехвалентных металлов.

Достижение поставленной цели потребовало решения следующих **задач:**

1. Разработать методики получения препаратов ряда исследуемых радионуклидов (^{111}In, ^{44}Sc и ^{135}La) с высокой удельной активностью и химической чистотой.

2. С помощью метода ВУК определить константы устойчивости комплексов ^{111}In[In]-DFO и ^{111}In[In]-DTPA, ^{111m}Cd[Cd]-DTPA, ^{152,154}Eu[Eu]-DTPA и оценить влияние постэффектов радиоактивного распада на их устойчивость.

3. Разработать радионуклидный генератор ^{44m}Sc/^{44g}Sc на основе прекурсоров РФП и оценить постэффекты радиоактивного распада по выходу дочернего ^{44g}Sc[Sc^{3+}].

Научная новизна работы

1. Впервые выделен ^{111}In из природной мишени сурьмы, облученной протонами с энергией 600 МэВ. Разработаны схемы разделения Sb/In, и предложена схема разделения Sb/Te.

2. Впервые разработаны прямоточные двухступенчатые схемы для выделения перспективного оже-излучателя ^{135}La и медицинского ^{44g}Sc из природных мишеней Ba и Ca, соответственно, облученных протонами с энергией 12,8 МэВ.

3. Впервые разработан генератор ^{44m}Sc/^{44g}Sc, основанный на постэффектах радиоактивного распада РФП [^{44m,g}Sc]Sc-DOTATOC.

4. Разработана методика измерения и обработки данных для прекурсоров РФП на примере ^{111}In, ^{111m}Cd, ^{152,154}Eu методом ВУК.

Теоретическая и практическая значимость заключается в следующем:

1. Разработана схема выделения ряда радионуклидов из облученной сурьмяной мишени, которая позволяет получать препарат ^{111}In, используемый в диагностике и ядерно-физических исследованиях, а также ^{119m}Te для генератора ^{119m}Te/^{119}Sb для получения оже-излучателя ^{119}Sb.

2. Разработана схема выделения ^{44}Sc из облученной природной кальциевой мишени, которая позволяет получать медицинский ^{44}Sc быстрым и экономически выгодным способом для применения в доклинических исследованиях. Преимуществом данной схемы является то, что конечный продукт находится в подходящей среде (0,1 М NH_4-α-HIB) для последующего мечения.

3. Разработана схема выделения ^{135}La из облученной бариевой мишени, которая позволяет получать терапевтический оже-излучатель ^{135}La для проведения доклинических исследований.

4. Разработан радионуклидный генератор ^{44m}Sc/^{44g}Sc, который позволит получать относительно короткоживущий медицинский ^{44g}Sc вдали от ядерных установок.

5. Предложенный параметр для обработки данных ВУК показал, что данная методика является эффективной для определения констант устойчивости прекурсоров РФП и может применяться для изучения новых хелаторов.

6. Экспериментальные данные о выходе дочернего нуклида из комплексов в результате постэффектов радиоактивного распада в широком диапазоне Z элементов показывают новый характер зависимости при образовании вакансий на внутренней оболочке атома в области небольших Z.

Методология и методы исследования. Был использован широкий набор методов исследований: метод возмущенных угловых корреляций, γ-спектрометрия, метод радиоактивных меток для определения коэффициентов распределения Sc(III) в статических условиях, методы высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) и тонкослойной хроматографии (ТСХ), а также метод масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой (МС-ИСП) для определения примесей. Теоретическое моделирование сечения и скорости реакции было представлено с помощью кодов FLUKA и TALYS.

Положения, выносимые на защиту:

– Методика получения ^{111}In из мишеней природной сурьмы, облученных протонами 600 МэВ, по реакции глубокого расщепления с использованием трехстадийного радиохимического разделения на ионообменных смолах;

- Методика получения медицинского ^{44}Sc из мишеней природного кальция, облученных протонами с энергией 12,8 МэВ;
- Методика получения ^{135}La из мишеней бария, облученных протонами с энергией 12,8 МэВ;
- Методика определения констант устойчивости комплексов [^{111}In]In-DFO, [^{111}In]In-DTPA, [^{111m}Cd]Cd-DTPA и [^{152,154}Eu]Eu-DTPA и оценка постэффектов радиоактивного распада в комплексах [^{111}In]In-DTPA и [^{152}Eu]Eu-DTPA с помощью метода ВУК;
- Разработка радионуклидного генератора ^{44m}Sc/^{44g}Sc, основанного на постэффектах радиоактивного распада, оценка постэффектов радиоактивного распада в данной паре.

Апробация результатов. Результаты работы были представлены на международных и российских конференциях и семинарах: 8th Theranostics World Congress TWC8 (Cape Town, South Africa, 2026), LXXV и LXIX Международных конференциях «ЯДРО-2025» и «ЯДРО-2019» (г. Санкт-Петербург и г. Дубна, РФ, 2025 и 2019), 2nd African Symposium on exotic nuclei IASEN2024 (Cape Town, South Africa, 2024), 59th, 49th and 47th meetings of the PAC for Nuclear Physics (г. Дубна, РФ, 2024, 2019 и 2018), 25-ой и 23-ей международных конференциях молодых ученых и специалистов «ОМУС-2021» и «ОМУС-2019» (г. Дубна, РФ, 2021 и 2019), virtual meeting Society of Radiopharmaceutical Sciences «eSRS-2021» (online, 2021), X Российской конференции с международным участием «Радиохимия 2018» (г. Санкт-Петербург, РФ, 2018). Результаты проведенных исследований были удостоены стипендии им. В.П. Джелепова ЛЯП ОИЯИ в 2025 г., 2-ой премии за лучший устный доклад среди молодых ученых на 59-ой сессии ПКК по ядерной физике в 2024 г. и 3-ей премии ОИЯИ в номинации «научно-технические прикладные работы».

Публикации. По теме диссертации опубликовано 16 научных работ, в том числе в журналах, входящих в базы данных научного цитирования Scopus/Web of Science – 5 статей, в материалах и тезисах конференций – 11.

Личный вклад автора состоял в критическом обзоре литературных данных, в планировании, постановке и проведении экспериментов. Автором было проведено порядка 50 разделений для разработки методик выделения ^{111}In, ^{44}Sc и ^{135}La, проводился анализ сорбционных свойств ряда радионуклидов, мечение и дальнейший анализ. Автором проводился анализ полученных данных, их интерпретация и подготовка материалов для публикаций.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, пяти глав, заключения, приложения и списка литературы. Общий объем работы составляет 123 страницы, включая 44 рисунка, 20 таблиц, библиографию из 128 наименований.

Достоверность полученных данных и обоснованность научных положений и выводов обусловлена использованием современных методов анализа (МС-ИСП, ТСХ) и ядерно-спектрометрических методов (ВУК, γ-спектрометрия), результаты которых подтверждают и взаимно дополняют друг друга, а также согласованностью полученных данных с результатами других авторов. Для обработки результатов применились стандартные подходы и методы.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

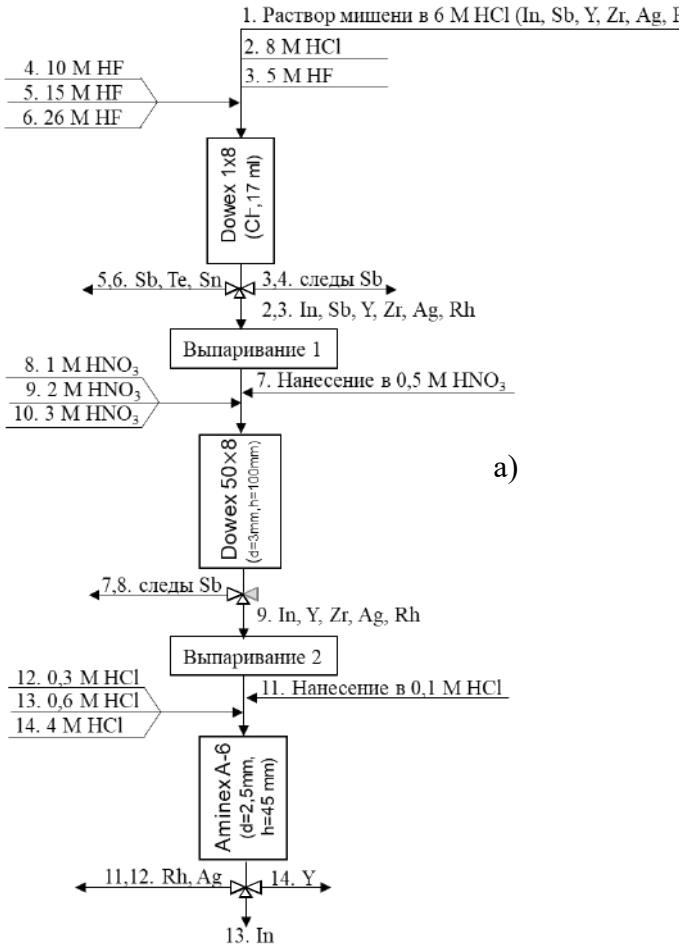
Во **введении** обоснована актуальность темы диссертации, сформулированы цель и задачи исследования, определены научная новизна и практическая значимость работы.

В **главе 1** представлен обзор научной литературы, посвященный применению радионуклидов в составе современных РФП для ядерной медицины, кратко рассмотрены хелатирующие агенты, описаны радиационные и химические последствия радиоактивного распада и их механизмы, а также примеры их исследований. Описаны основы метода ВУК и дана обоснованность эффективности изучения РФП и их прекурсоров этим методом.

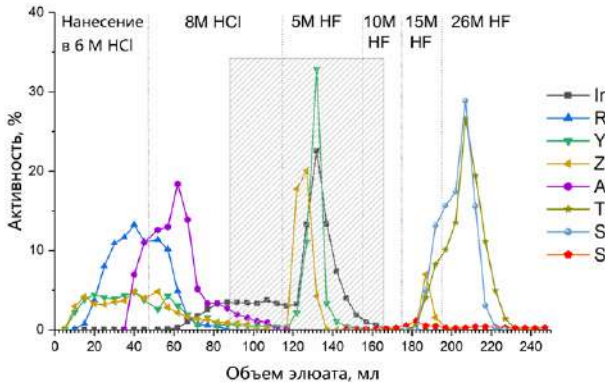
В **главе 2** описана методическая часть с указанием используемых реактивов и методов исследования, таких как ВУК и ТСХ. Описана разработанная методика определения констант устойчивости методом ВУК, а также методика определения коэффициентов распределения рассматриваемых радионуклидов Sc(III) и La(III) на выбранных смолах для изучения их сорбционного поведения в статических условиях.

В **главе 3** описана разработка методов получения ^{111}In, ^{111m}Cd, ^{152,154}Eu, ^{44}Sc и ^{135}La.

Разработана трехстадийная *схема выделения* ^{111}*In* (рисунок 1а) из природной мишени Sb. Мишень из сурьмы чистотой 99,99 % и массой 1 г была облучена протонами энергией 600 МэВ и током 1 мкА на протяжении 3 часов. Мишень растворяли в царской водке (10 мл) с последующим разбавлением 6 М HCl (50 мл) и далее наносили на первую колонку.



а)



б)

Рисунок 1 – Схема выделения радионуклидов из облученной протонами 600 МэВ сурьмяной мишени (а); хроматограмма 1 стадии разделения на анионитной колонке Dowex 1x8 (Cl^--форма, 100–200 меш) (б)

На первой стадии (Dowex 1x8 (100–200 меш)) сорбировали макроколичество Sb на колонке, а фракции, содержащие In в 8 М HCl и 5 М HF (рисунок 1б), выпаривали и наносили в 0,5 М HNO_3 на следующую колонку; вторую стадию проводили на катионообменной смоле Dowex 50x8 (200–400 меш) с растворами HNO_3. Сурьма в растворе 0,5 М HNO_3 не сорбируется на катионите и элюируется с колонки после нанесения. In смывали с катионита раствором 2 М HNO_3; на третьей стадии проводили кондиционирование на смоле Aminex A6 растворами HCl для тонкой очистки ^{111}In от Ag, Rh и Y для получения конечного препарата ^{111}In в виде $^{111}InCl_3$. Данный препарат использовался для изучения комплексообразования In с хелатором дефероксамин (DFO). Такая схема позволяет надежно очистить целевой радионуклид от материала мишени со степенью очистки не хуже, чем 10^9. Радиохимический выход составил 85%. Радионуклидная и химическая чистота были оценены с помощью γ-спектрометрии и МС-ИСП, соответственно.

Разработана двухстадийная *схема выделения* ^{44}Sc из мишеней природного металлического Ca, облученных протонами с энергией 12,8 МэВ и током 10 мкА в течение

1 часа. Облученную мишень Ca растворяли в деионизованной воде с последующим добавлением концентрированной HCl (конечная концентрация составила 6 M HCl). Предложенная схема разделения (рисунок 2) состояла из двух стадий: разделение на экстракционном сорбенте DGA (branched, 50–100 мкм) и последующая очистка на катионите Dowex 50Wx8 (NH_4^+-форма, 200–400 меш). Для подбора условий элюирования на второй колонке (Dowex 50Wx8) определяли коэффициенты распределения (Kd) в растворах оксиизобутирата аммония (NH_4-α-HIB).

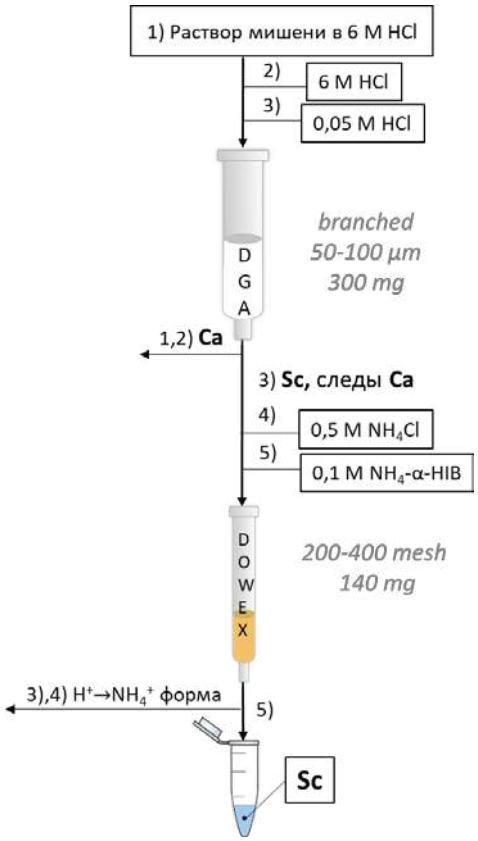


Рисунок 2 – Схема выделения ^{44}Sc из природной мишени Ca, облученной протонами 12,8 МэВ

Предложенная схема разделения дает несколько преимуществ: во-первых, двухступенчатая схема увеличивает фактор разделения целевого радионуклида на каждой стадии; во-вторых, использование катионообменной смолы на второй стадии обуславливает дополнительную очистку от органических примесей (нежелательных для последующего мечения) после первой стадии, состоящей из экстракционной смолы и соляной кислоты высокой концентрации; в-третьих, среда конечной фракции 0,1 M NH_4-α-HIB (pH 4,8) подходит для мечения и позволяет избежать дополнительной стадии (например, выпаривание). Более того, данная двухступенчатая система прямоточна и не накладывает дополнительных временных затрат для полномасштабного производства, и может быть полностью автоматизирована. Радионуклидная и химическая чистота на каждой стадии оценивались с помощью γ-спектрометрии и МС-ИСП, соответственно.

Разработана *схема выделения ^{135}La* из мишени природного металлического Ba при облучении протонами с энергией 12,8 МэВ и интенсивностью 10 мкА в течение 1–4 ч. Облученную мишень растворяли в деионизованной воде с последующим добавлением концентрированной HNO_3 (конечная концентрация составила 0,2 М). Для разработки схемы разделения были определены коэффициенты распределения радиолантана на экстракционном сорбенте ТК200 (50–100 мкм) в азотной кислоте и на катионообменных смолах Dowex 50Wx8 (NH_4^+-форма, 200–400 меш) и Dowex 50Wx4 (NH_4^+-форма, 200–400 меш) в растворах NH_4-α-HIB. Предложенная схема схожа со схемой разделения Ca/Sc (рисунок 2). Схема разделения Ba/La также состоит из двух стадий: разделение на колонке ТК200 с растворами HNO_3 и очистка на катионите Dowex 50Wx4 с использованием раствора 0,6 М NH_4-α-HIB. Выход получения целевого ^{135}La составил 98%. Радионуклидная и химическая чистота на каждой стадии оценивались с помощью γ-спектрометрии и МС-ИСП, соответственно.

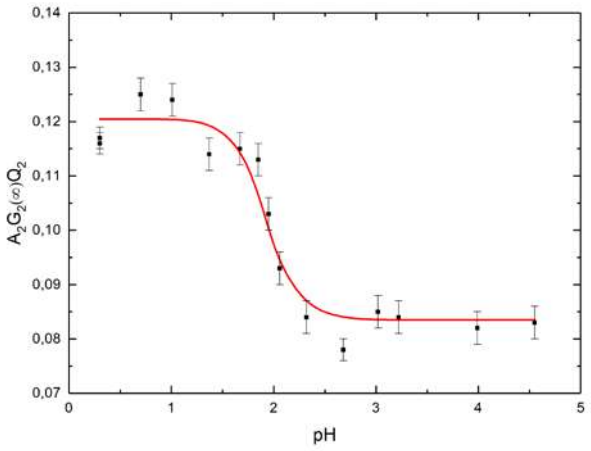
В **главе 4** представлены результаты исследования комплексов рассматриваемых радионуклидов с хелаторами методом ВУК.

В ***первом разделе*** рассматриваются комплексы ^{111}In[In]-DTPA и ^{111m}Cd[Cd]-DTPA. Для экспериментов по изучению комплексообразования ^{111}In[In]-DTPA использовали ^{111}In, полученный по реакции ^{109}Ag(α,2n) → ^{111}In. Радиопрепарат ^{111m}Cd был получен с помощью генератора ^{111}In/^{111m}Cd на основе экстракционной хроматографии с использованием ди-2-этилгексилфосфорной кислоты (Д2ЭГФК) в качестве экстрагента. При приготовлении образцов для измерений ВУК ^{111}In в соляной кислоте (pH 3) был нанесен на тефлоновые подложки и высушен при комнатной температуре. Далее ^{111}In снимался с подложки раствором DTPA. В образцах ионная сила растворов 0,5 поддерживалась добавлением $HClO_4$, $NaClO_4$, NaOH. Активность каждого образца ^{111}In составляла около 100 кБк, C(DTPA)=10^{-4} М. Образцы ^{111m}Cd для ВУК были приготовлены аналогичным способом.

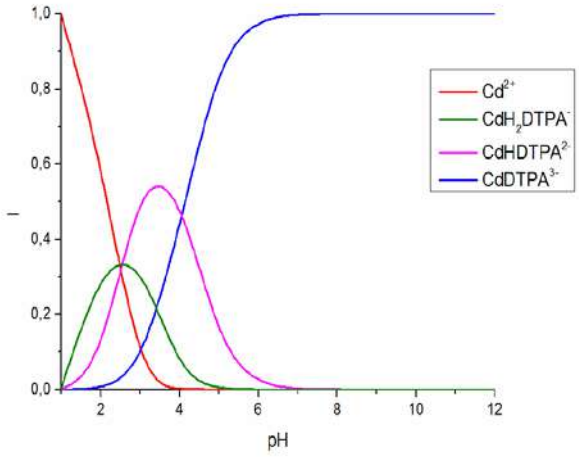
При изучении *комплексообразования [^{111m}Cd]Cd-DTPA* (рисунок 3а) видно образование комплекса при pH ~ 2. Была определена константа устойчивости для комплекса $[Cd(HDTPA)]^{2-}$ (таблица 1), используя и интегральный ($G_2(\infty)$), и обобщенный параметр ВУК (L_2) для обработки спектров. Метод ВУК малочувствителен к непосредственному разделению отклика от конкретного кислого комплекса ($[Cd(HDTPA)]^{2-}$ или $[Cd(H_2DTPA)]^-$). Но более вероятно образование именно комплекса

$[Cd(HDTPA)]^{2-}$ в соответствии с предоминанс-диаграммой (Рисунок 3б) и данными по электроподвижности ионов Cd^{2+}. Полученное значение константы устойчивости $[Cd(HDTPA)]^{2-}$ хорошо коррелирует с литературными данными (таблица 1).

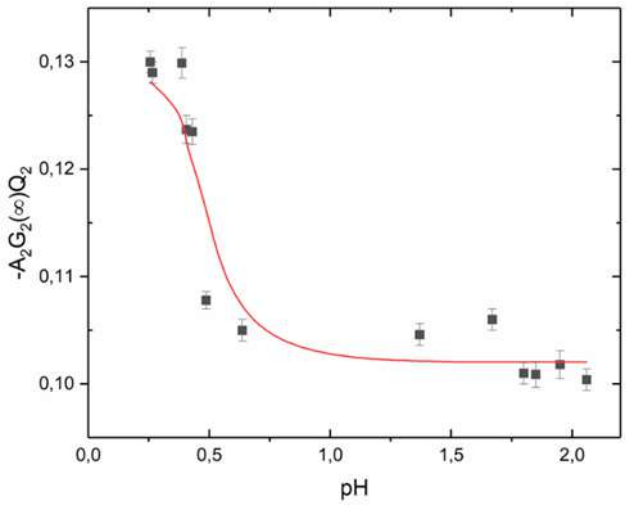
При изучении *комплексообразования [^{111}In]In-DTPA* видно, что при pH ~ 0,5 образуется комплекс In с DTPA (Рис. 3в). Также виден небольшой переход при pH 1,8. Известно, что комплекс дочернего Cd с DTPA в этой области (от pH 1 до 2) нестабилен. Тем не менее данные ВУК свидетельствуют о значительной доле дочернего кадмия, связанного с DTPA, даже в этой области после распада материнского нуклида. После pH 2 кадмий образует стабильные комплексы с DTPA. Определенные константы устойчивости комплекса [^{111}In]In-DTPA указаны в таблице 1.



а)



б)



в)

Рисунок 3 – Зависимость фактора возмущения G_2 от pH для комплексов [^{111m}Cd]Cd-HDTPA при ионной силе I = 0,5 ($HClO_4$, $NaClO_4$) и концентрации C(DTPA) = 10^{-4} M (а); Распределение форм Cd^{2+} с DTPA в зависимости от pH (б); Зависимость фактора возмущения G_2 от pH для комплексов [^{111}In]In-DTPA при ионной силе I = 0,5 ($HClO_4$, $NaClO_4$) и концентрации C(DTPA) = 10^{-4} M (в)

Определение констант устойчивости

Принимаем, что в растворе присутствуют две формы металла – в свободной форме и в комплексе с хелатором: MY^{n-x} и M^{n+}, соответственно. Тогда расчетный интегральный фактор возмущения ВУК можно расписать как:

$$G_2(\infty)^{calc} = G_2(\infty)^{M^{n+}} \cdot X_{M^{n+}} + G_2(\infty)^{MY^{n-x}} \cdot X_{MY^{n-x}}, \quad (1)$$

где $G_2^{M^{n+}}$ и $G_2^{MY^{n-x}}$ факторы возмущения ВУК для иона металла и в комплексе, соответственно;

$X_{MY^{n-x}}$ – мольная доля комплекса металла; $X_{M^{n+}}$ – мольная доля свободного иона металла, который определяется по следующему уравнению:

$$X_{M^{n+}} = \frac{[M^{n+}]}{[M^{n+}] + [MY^{n-x}]}. \quad (2)$$

Таким образом, если мы используем параметр L_2 как обобщенный параметр релаксации, ур. (1) может быть переписано как:

$$L_2^{\text{calc}} = L_2^{M^{n+}} \cdot X_{M^{n+}} + L_2^{MY^{n-x}} \cdot X_{MY^{n-x}}. \quad (3)$$

Далее, используя уравнения (1) и (2), получаем:

$$\mathrm{L}_2^{\text{calc}} = L_2^{M^{n+}} \cdot \left(\frac{1}{1 + K \cdot [Y^{x-}]}\right) + L_2^{MY^{n-x}} \cdot \left(1 - \frac{1}{1 + K \cdot [Y^{x-}]}\right). \quad (4)$$

Константы устойчивости комплексов были определены методом наименьших квадратов с использованием уравнения (4). Концентрацию DTPA выражали с помощью известных констант протонирования (pK_1=1,5; pK_2=2,64; pK_3=4,27; pK_4=8,6; pK_5=10,58).

Таблица 1 – Константы устойчивости комплексов ^{111}In и ^{111m}Cd с DTPA

Радио-нуклид	Реакция	Log*K*		
		Экспериментальные данные (данная работа)		Литературные данные
		через $G_2(\infty)$	через L_2	
^{111}In	M + Y↔ MY	28,90	28,20	28,42 29,00
^{111m}Cd	M + Y↔ MY	23,00	22,09	19,30
	M + HY↔MHY	13,78	13,70	12,63*

* Константа устойчивости пересчитана ввиду другой интерпретации реакции, используемой в данной работе для $[Cd(HDTPA)^{2-}]$.

Видно, что величины, определенные параметрами G_2 и L_2, практически не разнятся (таблица 1). Погрешность определения константы устойчивости составляла менее 10%.

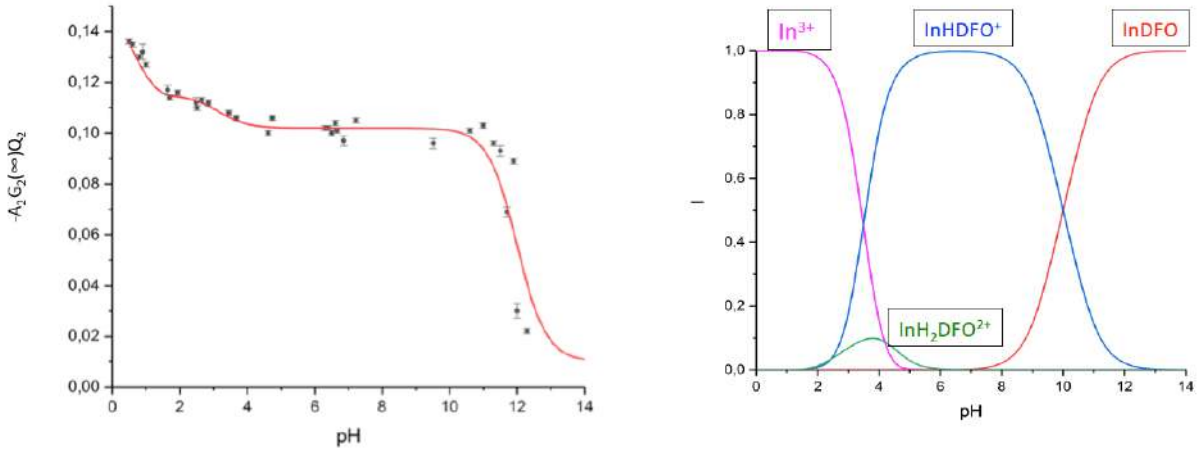
Во ***втором разделе*** рассматриваются комплексы [^{111}In]In-DFO, измеренные методом ВУК. Для приготовления образцов стоковый раствор, содержащий целевой радионуклид, был помещен на подложки и высушен без нагревания. Активность, содержащая ^{111}In, была снята с подложки растворами DFO. Ионная сила растворов I=0,5, C(DFO) = 10^{-4} M.

На рисунке 4а изменение интегрального параметра ВУК для комплексов ^{111}In с DFO хорошо согласуется с образованием различных форм комплексов индия в соответствии с предоминанс-диаграммой (рисунок 4б). Для фитирования и определения константы устойчивости необходимо переписать уравнение (1) для DFO. Так как полагаем, что в растворе индий находится в 4 формах (In^{3+}, InDFO, InHDFO, InH_2DFO):

$$G_2^{\text{calc}} = G_2^{M^{n+}} \cdot X_{M^{n+}} + G_2^{MY^{n-x}} \cdot X_{MY^{n-x}} + G_2^{MHY^{n-x}} \cdot X_{MHY^{n-x}} + G_2^{M2HY^{n-x}} \cdot X_{M2HY^{n-x},} \qquad (5)$$

где G_2 – фактор возмущения, X – мольная доля того или иного комплекса.

После фитирования, используя уравнение (5), определены значения трех констант устойчивости комплексов индия с DFO. Для комплекса [^{111}In]In-DFO (M+Y ↔ MY) определено значение log$K$ = 24,50. Приведенное значение log$K$ для этого комплекса в литературе равно 21,39, однако в этой же статье указывается возможность его коррекции в большую сторону из сравнения констант различных металлов с DFO. Для комплекса [^{111}In]In-HDFO (MY + H ↔ MYH) значение log$K$ = 12,10 (в литературе log$K$ = 10,00). Для формы комплекса In-H_2DFO (MYH+ H ↔ MYH_2) получено значение log$K$ = 3,15, что соответствует значению, полученному в литературе.



а) б)

Рисунок 4 – Фактор возмущения ВУК $G_2(\infty)$ для [^{111}In]In-DFO в зависимости от pH при концентрации C(DFO) = 10^{-4} M, ионной силе I = 0,5 ($HClO_4$, $NaClO_4$, NaOH). Фитирование показано красной кривой (а). Распределение форм In^{3+} с DFO в зависимости от pH (б)

В ***третьем разделе*** рассматриваются комплексы [^{152,154}Eu]Eu-DTPA. В данном случае, интегральный фактор ВУК оказывается неэффективным, ввиду очень короткого времени жизни промежуточного состояния – 1,396 нс и 1,184 нс для ^{152}Eu и ^{154}Eu, соответственно. В связи с этим, спектры ВУК для комплексов [^{152,154}Eu]Eu-DTPA были обработаны предложенным в данной работе обобщенным параметром L_2 (ур. 4). Переход при pH ~ 1,5 на рисунке 5а показывает, что ^{154}Eu присутствует как минимум в двух формах, включая комплекс [^{154}Eu]Eu-DTPA. Более того, видно, что дочерний (β^-)^{154}Gd не выходит из комплекса. Определена константа устойчивости данного комплекса – Log$K$ = 23,26 (литературные данные log$K$ = 23,17 и log$K$ = 22,50).

Комплекс ^{152}Eu с DTPA должен образовываться при том же значении pH, что и комплекс ^{154}Eu-DTPA. Однако в случае ^{152}Eu не наблюдается изменения фактора возмущения (рисунок 5б). Очевидно, дочерний нуклид ^{152}Eu(EC)^{152}Sm покидает молекулу DTPA ввиду постэффектов радиоактивного распада. Так как дочерний Sm выходит из комплекса, самарий приобретает другое химическое окружение (аквакомплекс), которое не вызывает возмущения угловой корреляции. Вполне вероятно, что ^{152}Sm после выхода из молекулы впоследствии образует комплекс с DTPA, однако можно точно сказать, что за время измерения (≈ 5 нс) этого не происходит. Автором также была предложена гипотеза – механизм постэффектов радиоактивного распада в случае с лантаноидами, связанный с экранированием валентной f-оболочки невалентными электронами.

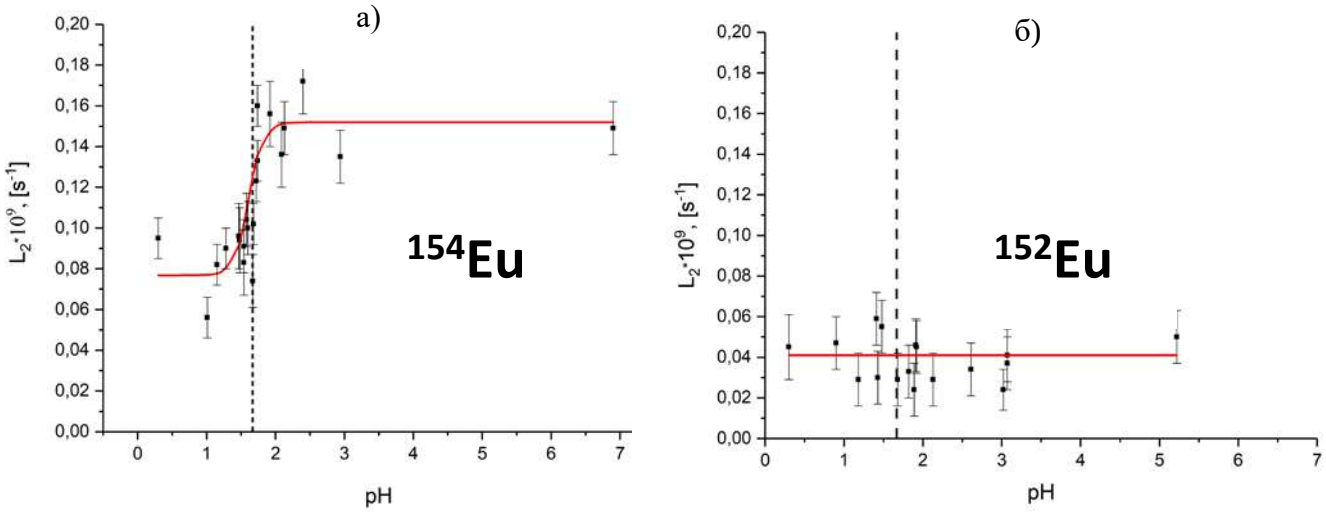


Рисунок 5 – Зависимость L_2 от pH для комплексов [^{154}Eu]Eu-DTPA (а) и [^{152}Eu]Eu-DTPA (б) при ионной силе I = 0,5 ($HClO_4$, $NaClO_4$, NaOH) и концентрации C(DTPA) = 10^{-4} M

В **главе 5** описана разработка радионуклидного генератора $^{44m}Sc/^{44g}Sc$, основанного на постэффектах радиоактивного распада. Изомеры $^{44m,g}Sc$ были получены по реакции $^{44}Ca(p,n)^{44m,g}Sc$ облучением природного Ca и отделялись от примесей описанным выше способом. DOTATOC метили $^{44m,g}Sc$ в 0,1 M NH_4-α-HIB (10^{-4} M, 95 °C, 1 ч, pH 5). Радиохимический выход (РХВ) контролировали методом ТСХ, он составил 98%. $^{44m}Sc/^{44g}Sc$-DOTATOC (2,5 нмоль, 10^{-4} M) наносили на гидрофобную колонку Strata C18-E и несколько раз промывали раствором 0,1 M NH_4-α-HIB, чтобы удалить не прореагировавший $^{44m,g}Sc$ (2%). Далее картридж элюировали раствором 0,1 M NH_4-α-HIB раз в день объемом до 5 мл. Картридж (генератор) и элюаты анализировали с помощью γ-спектрометра с детектором из сверхчистого германия и программным обеспечением Genie-2000 (мертвое время не превышало 7%). В таблице 2 представлены выходы ^{44g}Sc при элюировании генератора, средний выход составил 9,8±1,0%.

Таблица 2 – Выход ^{44g}Sc и проскок материнского ^{44m}Sc при элюировании генераторной системы Strata C18-E и DOTATOC (10^{-4} M) раствором 0,1 M NH_4-α-HIB

№ элюирования	**Выход ^{44g}Sc, %**	**Проскок ^{44m}Sc, %**
1	10,5	3,0
2	10,5	0,5
3	9,7	0,15
4	9,3	0,2
5	8,8	0,03

Из рисунка 6 видно, что полученные данные меняют картину влияния постэффектов радиоактивного распада на первоначальный комплекс в области низких и средних Z. Это может свидетельствовать о том, что химическая организация системы, в том числе время жизни возбужденного состояния иона/атома, имеют значительное влияние на протекание постэффектов.

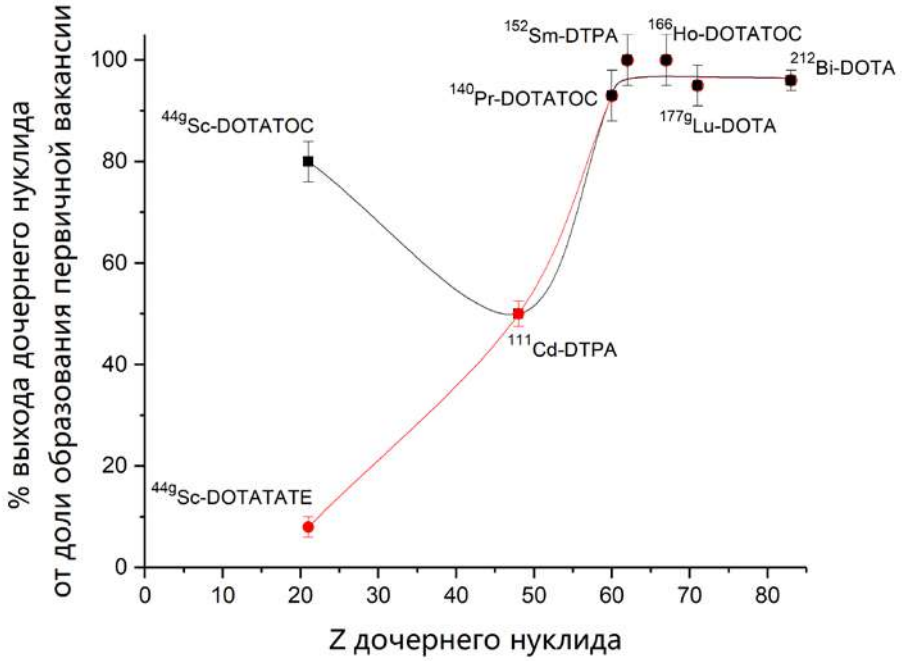


Рисунок 6 – Зависимость выхода дочернего нуклида (в % от доли образования начальной вакансии в атомной оболочке) из хелатного комплекса материнского радионуклида

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам диссертационного исследования сделаны следующие **выводы:**

1. Разработана трехступенчатая методика получения ^{111}In из природной мишени Sb, облученной протонами энергией 600 МэВ. Данная методика показала высокий радиохимический выход (85%) и высокую степень очистки от материала мишени (более 10^9).

2. Разработана двухступенчатая схема получения ^{44}Sc из природной мишени кальция, облученной протонами с энергией 12,8 МэВ. Методика обладает высоким радиохимическим выходом (95%) и фактором очистки от материала мишени (более 10^5). Показано, что среда конечной фракции (0,1 М NH_4-α-HIB) подходит для прямого мечения. Меченые ^{44}Sc комплексы [^{44}Sc]Sc-DOTA и [^{44}Sc]Sc-DOTATOC показали высокий РХВ – 100% и 98%, соответственно, при концентрации хелатора 10^{-4} М.

3. Разработана двухступенчатая схема получения оже-излучателя ^{135}La из природной мишени бария, облученной протонами с энергией 12,8 МэВ. Предложенная методика обладает высоким радиохимическим выходом (98%) и фактором очистки от материала мишени (более 10^6).

4. Разработан $^{44m}Sc/^{44g}Sc$ радионуклидный генератор, основанный на постэффектах радиоактивного распада. Выход генератора составил 9,8±1,0%. Проскок материнского радионуклида уменьшался от 3% (первое элюирование) до 0,03% (последнее элюирование).

5. Методом ВУК были исследованы комплексы [^{111}In]In-DTPA, [^{111}In]In-DFO, [^{111m}Cd]Cd-DTPA и [^{152,154}Eu]Eu-DTPA. Определены константы устойчивости комплексов: log*K* ([^{111}In]In-DTPA) = 28,2, log*K* ([^{111}In]In-DFO) = 24,50, log*K* ([^{111m}Cd]Cd-HDTPA) = 13,70 и log*K* ([^{154}Eu]Eu-DTPA) = 23,26, которые хорошо коррелируют с литературными данными. Метод ВУК показал себя как информативный инструмент для исследования комплексообразования радионуклидов в ультрамикроконцентрациях с хелаторами с быстрой кинетикой и подходит для рутинных исследований.

6. Проведена экспериментальная оценка постэффектов радиоактивного распада прекурсоров РФП после образования электронной вакансии на внутренней оболочке атома в широком диапазоне Z (21, 49 и 62). Впервые показана высокая доля выхода (порядка 80 %) дочернего нуклида при Z=21.

Рекомендации и перспективы дальнейшей разработки

Разработанная методика изучения комплексообразования методом ВУК позволит применять данный метод для определения востребованных констант устойчивости радиометаллов с новыми хелаторами, а также РФП на их основе. Разработанные методики получения ^{111}In, ^{44}Sc и ^{135}La могут быть использованы для синтеза и применения РФП в доклинических и клинических исследованиях. Последующие исследования в данной области могут быть связаны с разработкой и реализацией $^{44m}Sc/^{44g}Sc$ радионуклидного генератора для клинического использования, а также с изучением механизмов постэффектов радиоактивного распада в области низких и средних Z.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ АВТОРОМ

1. **Kurakina E.S.**, McNeil B.L., Khushvaktov J., Temerbulatova N.T., Mirzayev N.A., Magomedbekov E.P., Hoehr C., Ramogida C.F., Filosofov D.V., Radchenko V. Production and purification of radiolabeling-ready 132/135La from the irradiation of metallic natBa targets with low energy protons // Nuclear Medicine and Biology. – 2025. – Vol. 144-145, № 108994. – P. 1-7 *(Scopus, Web of Science)*

2. **Kurakina E.S.**, Wharton L., Khushvaktov J., Magomedbekov E.P., Radchenko V., Filosofov D.V. Separation of 44mSc/44gSc Nuclear Isomers Based on After-Effects // Inorganic Chemistry. –2023. – Vol. 62, № 50. – P. 20646-20654 *(Scopus, Web of Science)*

3. **Kurakina E. S.,** Wharton L., Hoehr C., Magomedbekov E.P., Filosofov D.V. Improved separation scheme for 44Sc purification produced by irradiation of natCa targets with 12.8 MeV protons // Nuclear Medicine and Biology. – 2022. – Vol. 104-105. – P. 22-27 *(Scopus, Web of Science)*

4. **Kurakina E.S**., Radchenko V., Belozub A.N., Bonchev G., Bozhikov G., Velichkov A., Stachura M., Karaivanov D., Magomedbekov E.P., Filosofov D.V. Perturbed Angular Correlation as a Tool to Study Precursors for Radiopharmaceuticals // Inorganic Chemistry. – 2020. – Vol. 59, № 17. – P. 12209-12217 *(Scopus, Web of Science)*

5. **Kurakina E.S.,** Velichkov A.I., Karaivanov D.V., Marinova A.P., Marinov G.M., Radchenko V., Khushvaktov J., Magomedbekov E.P., Filosofov D.V. Production of 111In and Radioisotopes of Te and Sn from an Antimony Target Irradiated with High-Energy Protons // Radiochemistry. 2020. Vol. 62. – P. 393–399 *(Scopus, CAS)*.

Тезисы докладов на всероссийских и международных конференциях

6. **Kurakina E.S.** Application of Perturbed Angular Correlation (PAC) studies on the after-effects of radiopharmaceutical precursors // 47th meeting of the PAC for Nuclear Physics, 17-18 января 2018, г. Дубна, Россия. URL: http://indico.jinr.ru/conferenceDisplay.py?confId=386 (Дата обращения: 17.03.2026).

7. **Куракина Е.С**., Величков А.И., Радченко В.И., Магомедбеков Э.П., Философов Д.В. Исследование комплексов 111In, 111mCd, 152,154Eu с ДТПА с применением метода возмущенных угловых корреляций // IX Российская конференция с международным участием «Радиохимия 2018»: Сборник тезисов, г. Санкт-Петербург, 17-21 сентября 2018 г. – Санкт-Петербург, 2018. – С. 502.

8. **Kurakina E.S.**, Karaivanov D.V., Kochetov O.I., Correia J.G., Marinov G.M., Radchenko V.I., Salamatin A.V., Temerbulatova N.T., Velichkov A.I., Magomedbekov E.P., Filosofov D.V. Perturbed Angular Correlation method at investigation of the complexes 111In with deferoxamine as a potential usage for Sb chelation // 49th meeting of the PAC for Nuclear Physics, 22-23 января 2019 г., Дубна. URL: http://indico.jinr.ru/conferenceDisplay.py?confId=720 (Дата обращения: 17.03.2026).

9. **Kurakina E.S**., Karaivanov D.V., Marinov G.M., Radchenko V., Temerbulatova N.T., A.I. Velichkov, E.P. Magomedbekov, D.V. Filosofov. A novel 111In production by irradiation of Sb target by high energy protons (600 MeV) for further Perturbed Angular Correlation measurements // 23-я международная конференция молодых ученых и специалистов ОИЯИ, AYSS-2019, г. Дубна, Россия, 15-19 апреля 2019. URL: https://indico.jinr.ru/event/756/contributions/6766/ (Дата обращения: 17.03.2026).

10. **Kurakina E.S.,** Inoyatov A. Kh., Karaivanov D.V., Radchenko V., Velichkov A.I., Magomedbekov E.P., Filosofov D.V. Electron capture after-effect in complexes of 111In и 152Eu investigated by perturbed angular correlation // LXIX Международная конференция по ядерной спектроскопии и структуре атомного ядра «Фундаментальные проблемы ядерной физики, ядра у границ нуклонной стабильности, высокие технологии», г. Дубна, Россия, 1–5 июля 2019 г. – Дубна: ОИЯИ, 2019. – С. 361.

11. **Kurakina E.**, Wharton L., Hoehr C., Magomedbekov E., Filosofov D., Radchenko V. An improved separation scheme for 44Sc purification from proton irradiated calcium // Nuclear Medicine and Biology. – 2021. Vol. 96–97. – P. S92. https://doi.org/10.1016/S0969-8051(21)00417-0.

12. **Kurakina E.S**., Radchenko V., Magomedbekov E.P., Filosofov D.V. 44mSc/44gSc generator based on the after-effects of radioactive decay // 25-я международная конференция молодых ученых и специалистов ОИЯИ, онлайн-конференция AYSS-2021, 11-15 октября 2021 г. URL: https://indico.jinr.ru/event/2338/ (Дата обращения: 17.03.2026).

13. **Kurakina E.** Production of trivalent radionuclides for nuclear medicine and analysis via nuclear-spectrometric methods // 59th meeting of the PAC for Nuclear Physics, 13-14 июня 2024, г. Дубна, Россия. URL: https://indico.jinr.ru/event/4636/ (Дата обращения: 17.03.2026).

14. **Kurakina E.,** Radchenko V., Karaivanov D., Velichkov A., Magomedbekov E., Filosofov D. Post-decay processes in radiopharmaceutical precursors studied via nuclear spectroscopy // the 2nd African Symposium on exotic nuclei (IASEN 2024). 9–13 December 2024, Capetown, South Africa. URL: https://indico.tlabs.ac.za/event/129/book-of-abstracts.pdf (Дата обращения: 17.03.2026).

15. **Kurakina E.**, Wharton L., Magomedbekov E., Radchenko V., Filosofov D. Separation of nuclear isomers: towards the design of 44mSc/44gSc radionuclide generator // LXXV Международная конференция «ЯДРО – 2025. Ядерная физика и физика элементарных

частиц. Ядерно-физические технологии» – (Санкт-Петербург, 1-6 июля 2025 г.): Аннот. докл. – Санкт-Петербург. – С. 226.

16. **Kurakina E.,** McNeil B., Wharton L., Magomedbekov E., Radchenko V., Filosofov D. Two-step radiochemical separation schemes for production of radiolabeling-ready rare earth radiometals // Theranostics World Congress (TWC8), 29 January – 1 February 2026, Capetown, South Africa. URL: https://www.theranostics-world-congress.org/files/content/2026/abstracts/_TWC2026_ePosterbook.pdf (Дата обращения: 17.03.2026).