ОТЗЫВ

официального оппонента

на диссертационную работу Куракиной Елены Сергеевны

«Радиационные и химические аспекты стабильности прекурсоров радиофармпрепаратов на основе трехвалентных металлов», представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по научной специальности 2.6.8 –Технология редких, рассеянных и радиоактивных элементов

Актуальность темы исследования

На сегодняшний день радиометаллы успешно применяются в ядерной медицине в составе современных радиофармпрепаратов (РФП). Они находят применение в диагностике, терапии (альфа-, бета- и оже-излучатели), 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 представленной диссертационной работе предложены методики получения ряда перспективных трехвалентных радиометаллов для РФП: ^{111}In и ^{44}Sc для 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. Таким образом, 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). **Диссертационная работа,** содержащая совокупность разработанных методик получения радиометаллов для РФП, их синтеза, изучения и анализа химической и радиационной устойчивости этих препаратов **представляет безусловную актуальность.**

Научная новизна диссертации

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

1. Разработана схема выделения ряда радионуклидов из облученной мишени сурьмы, 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 M 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.

Степень обоснованности и достоверности научных положений и выводов обусловлена использованием современных методов анализа и ядерно-спектрометрических методов, результаты которых подтверждают и взаимно дополняют друг друга, а также согласованностью полученных данных с результатами других авторов. Выдвинутые научные положения прошли апробацию на международных, всероссийских научных конференциях, нашли отражение в публикациях в изданиях, включенных в рецензируемые научные базы данных и не противоречат общепринятым научным положениям.

Основные результаты и выводы диссертации полностью соответствуют поставленным задачам и подтверждены экспериментальными данными.

Основное содержание работы

В *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. 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. Автор подробно описывает разработку метода выделения ^{111}In из облученной мишени сурьмы протонами с энергией 600 МэВ. Данная схема состояла из трех стадий последовательного радиохимического разделения на ионообменных сорбентах. Такая схема позволила надежно очистить целевой радионуклид от материала мишени со степенью очистки не хуже, чем 10^9. Радиохимический выход составил 85%. Также автором была разработана двухстадийная схема выделения медицинского ^{44}Sc из мишеней природного металлического Ca, облученных протонами с энергией 12,8 МэВ. Предложенная схема разделения 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) автором были определены коэффициенты распределения (Kd) в растворах оксиизобутирата аммония. Более того, автором разработана схема выделения ^{135}La из мишени природного металлического Ba при облучении протонами с энергией 12,8 МэВ. 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. 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%.

В главе 4 представлены результаты исследования комплексов рассматриваемых радионуклидов с хелаторами методом ВУК. В первом разделе были рассмотрены комплексы ^{111}In и ^{111m}Cd с DTPA. Автором были приведены зависимости фактора возмущения от pH и были определены константы устойчивости. Полученные данные показали хорошую согласованность с литературными данными. Во втором разделе рассматриваются комплексы ^{111}In с DFO, измеренные методом ВУК. Константы устойчивости форм комплексов показали хорошее согласие с литературными данными. В третьем разделе рассматриваются комплексы [^{152,154}Eu]Eu-DTPA. Определена константа устойчивости данного комплекса [^{154}Eu]Eu-DTPA – Log$K$ = 23,26, которая хорошо коррелирует с литературными данными (литературные данные log$K$ = 23,17 и log$K$ = 22,50). В случае ^{152}Eu(EC)^{152}Sm экспериментально показано, что дочерний нуклид покидает молекулу DTPA ввиду постэффектов радиоактивного распада. Автором была предложена гипотеза – механизм постэффектов радиоактивного распада в случае с лантаноидами, связанный с экранированием валентной f-оболочки невалентными электронами.

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 М NH_4-α-HIB (10^{-4} М, 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} М) наносили на гидрофобную колонку Strata C18-E и несколько раз промывали раствором 0,1 М NH_4-α-HIB. Картридж элюировали раствором 0,1 М NH_4-α-HIB раз в день и анализировали выход и проскок с помощью γ-спектрометра. Средний выход генератора составил 9,8±1,0%.

В заключении приведены основные результаты и выводы диссертационной работы.

Автореферат в полной мере отражает основные положения диссертационной 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.

Замечания, вопросы и рекомендации

- В разделе 3.1 описана методика получения ^{111}In из облученных мишеней Ag; при этом указана ссылка на работу [107] (Akselrod Z. et al. Cd Time Differential Perturbed Angular Correlation Studies of High Specific Activity ^{111}In-Aqueous Solutions // Z. Naturforsch. 2000. Vol. 55a. P. 151–154). Вероятно, присутствует опечатка в номере ссылки, и должна быть указана ссылка [109] (Filosofov D. V. et al. A ^{111}In -^{111m}Cd Radionuclide Generator // Radiochemistry. 2002. Т. 44, № 6. С. 576–581). Каков вклад автора в разработку (или корректировку) данной методики?

- В разделе 3.2 показан «высокий радиохимический выход» ^{111}In - 85%. Возможно ли сравнить этот результат с другими методиками?

- В разделах 3.2.1, 3.3 и 3.4 описаны методики получения и выделения ^{119m}Te из фракции «^{119m}Te, ^{117m}Sn и следы Sb», ^{111m}Cd из генератора ^{111}In/^{111m}Cd и радионуклидов ^{152}Eu и ^{154}Eu из облученных мишеней Eu, соответственно. Следует пояснить личный вклад автора и соответствие представленных результатов поставленным задачам исследования.

- Возможно ли использование сорбентов российского производства в разработанных методиках? Повлечет ли это какие-либо изменения в методики, и есть ли ограничения в их реализации?

- В главах 4 и 5 не удалось обнаружить ссылки на авторские работы.

- Представляется, что объединение в единую Главу результатов, приведенных в главе 3, разделе 3.5 (Получение ^{44}Sc из облученных мишеней Ca) и в главе 5, позволило бы рассмотреть всю технологическую цепочку производства РФП.

К оформлению текста диссертации:

- Рекомендуется указывать список авторских публикаций, на основании которых подготовлены соответствующие главы/разделы диссертационной работы, что упрощает экспертную оценку выполненных исследований;

- Стр. 66. Указано: «Материнский ^{111}In был получен по реакции ^{109}Ag(α,2n)111In и очищен способом, описанным в разделе 3.1.1». Стр. 84. Указано: «использовали ^{111}In, полученный по реакции ^{109}Ag(α,2n) → ^{111}In и очищенный способом, описанным в подразделе 3.1.1». При этом раздел 3.1.1 отсутствует (видимо, идет речь о разделе 3.1).

- Краткие названия подразделов, не содержащие достаточной информации о выполняемых исследованиях.

- Жаргонное выражение «комплекс дочернего ^{111}Cd* (+5/2) разваливается».

Данные замечания носят рекомендательный характер и не снижают значимости диссертационной работы.

Заключение:

Диссертационная работа Куракиной Елены Сергеевны представляет собой завершенную научно-квалификационную работу, в которой содержится решение научной задачи разработки методов получения радионуклидов для радиофармпрепаратов на основе трехвалентных металлов и определения химической и радиационной стабильности их комплексов, имеющей существенное значение для атомной отрасли и ядерной медицины.

Диссертация соответствует паспорту специальности 2.6.8 Технология редких, рассеянных и радиоактивных элементов и требованиям, установленным Положением о присуждении ученых степеней в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждения высшего образования «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева», предъявляемым к диссертациям на

соискание ученой степени кандидата наук, утвержденного приказом и.о. ректора РХТУ имени Д.И. Менделеева от 14.09.2023 г. № 103ОД, а ее автор – Куракина Елена Сергеевна – безусловно заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 2.6.8 Технология редких, рассеянных и радиоактивных элементов.

Официальный оппонент - доктор химических наук по специальности 02.00.14 (1.4.13) – Радиохимия, профессор РАН, заместитель директора по научной работе Федерального государственного бюджетного учреждения науки Ордена Ленина и Ордена Октябрьской Революции Института геохимии и аналитической химии имени В.И. Вернадского Российской академии наук

(подпись) Винокуров Сергей Евгеньевич

« 03 » сентября 2026 г.

Контактные данные:

Рабочий e-mail: vinokurov@geokhi.ru

Рабочий телефон: +7 499 137 41 27

Адрес места работы: 119991, г. Москва, ул. Косыгина, д. 19.

Подпись заверяю

