ОТЗЫВ

официального оппонента

на диссертационную работу Куракиной Елены Сергеевны

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

Актуальность темы исследования

Диссертационная работа посвящена актуальной проблеме современной радиохимии и технологии радиоактивных элементов – получению перспективных трехвалентных радиометаллов и исследованию устойчивости их комплексов, используемых в качестве прекурсоров радиофармпрепаратов. Развитие адресной радионуклидной диагностики, терапии и тераностики требует доступных методов получения радионуклидов с высокой удельной активностью и химической чистотой, а также надежных данных о поведении радиометалл-хелатных систем при радиоактивном распаде. Особенно значимы процессы, сопровождаемые электронным захватом, внутренней конверсией и оже-каскадами: они могут нарушать целостность комплекса и изменять распределение дочернего нуклида, но одновременно создают основу для радионуклидных генераторов.

Автором взаимосвязано рассмотрены технологические и фундаментальные аспекты этой проблемы: разработаны схемы получения ^{111}In, ^{44}Sc и ^{135}La из облученных мишеней; предложен подход к определению констант устойчивости комплексов в ультрамикроконцентрациях методом возмущенных угловых корреляций; исследованы постэффекты радиоактивного распада; создана модельная генераторная система ^{44m}Sc/^{44g}Sc. Выбор объектов обоснован их перспективностью для ОФЭКТ- и ПЭТ-диагностики, оже-терапии и тераностических применений. Поэтому тема

работы соответствует современным направлениям радиохимии и ядерной медицины и имеет как научное, так и прикладное значение.

Научная новизна диссертации

Научная новизна исследования определяется совокупностью впервые полученных результатов. Разработана схема выделения ^{111}In из природной сурьмяной мишени, облученной протонами высокой энергии, а также предложен подход к разделению сурьмы и теллура с получением ^{119m}Te. Для ^{44}Sc и ^{135}La созданы прямоточные двухступенчатые схемы выделения из природных мишеней кальция и бария, облученных протонами с энергией 12,8 МэВ. Экспериментально показаны высокие радиохимические выходы: 85% для ^{111}In, 95% для ^{44}Sc и 98% для ^{135}La, а также высокие факторы очистки от материала мишени.

Самостоятельную научную ценность имеет разработанная методика измерения и обработки данных ВУК с использованием интегрального фактора возмущения $G_2(\infty)$ и дифференциального параметра L_2. На ее основе определены константы устойчивости комплексов In, Cd и Eu с DTPA и In с DFO, а также исследовано влияние постэффектов радиоактивного распада на исходные комплексы. Для системы ^{152}Eu-DTPA показан выход дочернего ^{152}Sm из первоначального комплекса и предложено объяснение, учитывающее особенности релаксации электронных оболочек лантаноидов. Впервые разработан генератор ^{44m}Sc/^{44g}Sc на основе постэффектов распада комплекса [^{44m,g}Sc]Sc-DOTATOC и получена высокая относительная доля высвобождения дочернего нуклида при $Z = 21$.

Теоретическая и практическая значимость

Теоретическая значимость работы состоит в развитии представлений о химических и радиационных последствиях ядерных превращений в координационных соединениях радиометаллов. Полученные данные расширяют экспериментальную базу для оценки сохранности радионуклид-хелатного комплекса после образования электронной вакансии и показывают, что на характер постэффектов наряду с атомным номером могут существенно

влиять электронное строение и химическая организация системы. Предложенная обработка спектров ВУК позволяет изучать комплексообразование при концентрациях, недоступных для ряда традиционных физико-химических методов.

Практическая значимость подтверждается созданием конкретных радиохимических процессов. Схема получения ^{44}Sc обеспечивает конечную среду 0,1 М NH_4-α-HIB, пригодную для последующего мечения DOTA и DOTATOC без дополнительной переформулировки; полученные комплексы характеризуются высокими выходами мечения. Разработанные способы выделения ^{111}In и ^{135}La создают основу для получения радионуклидов, востребованных соответственно в диагностике и перспективной оже-терапии. Генераторный принцип ^{44m}Sc/^{44g}Sc потенциально позволяет получать короткоживущий ^{44g}Sc вдали от ускорительной установки. Результаты могут быть использованы при дальнейшем масштабировании процессов, разработке новых хелаторов и оценке стабильности прекурсоров радиофармпрепаратов.

Степень обоснованности и достоверности научных положений и выводов не вызывает сомнений. В работе применен комплекс взаимодополняющих методов: гамма-спектрометрия, ВУК, ТСХ, ВЭЖХ, МС-ИСП, метод радиоактивных индикаторов при определении коэффициентов распределения, а также моделирование ядерных реакций кодами FLUKA и TALYS. Состав и чистота конечных фракций оценивались как радиометрическими, так и элементными методами. Экспериментальные результаты сопоставлены с литературными данными; в частности, полученные методом ВУК константы устойчивости модельных комплексов согласуются с известными значениями. Логика исследования последовательно связывает выбор условий сорбции, проведение радиохимического разделения, контроль качества продукта и проверку возможности радиохимического мечения.

Достоверность результатов дополнительно подтверждается апробацией на российских и международных научных мероприятиях, публикацией

ключевых результатов в рецензируемых изданиях и соответствием сформулированных выводов представленным экспериментальным данным. Личный вклад соискателя включает анализ литературы, планирование и проведение экспериментов, порядка пятидесяти радиохимических разделений, изучение сорбционных свойств радионуклидов, выполнение мечения, обработку и интерпретацию данных и подготовку публикаций.

Основное содержание работы

Диссертация изложена на 123 страницах и включает введение, пять глав, заключение, приложение, список сокращений и список литературы из 128 наименований. Материал иллюстрирован 44 рисунками и 20 таблицами. Структура работы соответствует поставленной цели и обеспечивает последовательный переход от анализа состояния проблемы к методической части, экспериментальным результатам и их обсуждению.

Во введении обоснована актуальность темы, охарактеризована степень ее разработанности, сформулированы цель и три группы задач, научная новизна, теоретическая и практическая значимость, положения, выносимые на защиту, сведения об апробации, публикациях и личном вкладе автора. Цель и задачи согласованы с содержанием экспериментальных глав и достигнутыми результатами.

В первой главе представлен литературный обзор по современным радиофармпрепаратам, радионуклидам для диагностики и терапии, выбору и мечению бифункциональных хелаторов. Значительное внимание уделено химическим и радиационным последствиям радиоактивного распада, эффекту Сциларда-Чалмерса, локальному авторадиолизу и предпосылкам генераторного разделения ядерных изомеров. Рассмотрены физические основы метода ВУК и пути получения трехвалентных радионуклидов. Обзор логично подводит к выбору ^{111}In, ^{44}Sc и ^{135}La и показывает недостаток данных о поведении хелатных комплексов в ультрамикроконцентрациях после ядерного превращения.

Во второй главе описаны реактивы, сорбенты, приборное обеспечение и основные экспериментальные методики. Приведены принципы регистрации и обработки данных ВУК, подход к определению констант устойчивости, условия ТСХ-контроля и методика определения коэффициентов распределения. Методическая часть содержит сведения, необходимые для понимания последующих экспериментов и оценки их воспроизводимости.

Третья глава посвящена разработке методов получения радионуклидов. Для ^{111}In из облученной природной сурьмы предложена трехстадийная ионообменная схема с выходом 85% и фактором очистки от материала мишени более 10^9; дополнительно исследовано получение ^{119m}Te. Для ^{44m,g}Sc определены коэффициенты распределения на Dowex 50W×8 и реализована двухступенчатая схема DGA/Dowex 50W×8 с выходом 95% и низким содержанием Fe, Al, Zn и Ca. Для ^{135}La изучена сорбция на TK200 и катионитах, после чего разработана двухступенчатая схема с выходом 98% и фактором очистки от бария более 10^6. Автор корректно отмечает влияние чистоты реагентов на химическую чистоту конечной фракции ^{135}La и необходимость их предварительной очистки.

В четвертой главе разработан и апробирован подход к исследованию комплексов методом ВУК. Получены константы устойчивости для систем In-DTPA, Cd-DTPA/HDTPA, In-DFO и Eu-DTPA. Согласие с литературными значениями служит важной верификацией предложенного метода. На примере распада ^{152}Eu показано разрушение исходного комплекса и высвобождение дочернего ^{152}Sm; предложен возможный механизм, учитывающий экранирование 4f-электронов оболочками 5s и 5p. Представленные данные имеют значение и для фундаментальной радиохимии, и для оценки устойчивости радиофармацевтических прекурсоров.

Пятая глава содержит результаты создания генераторной системы ^{44m}Sc/^{44g}Sc на основе комплекса [^{44m,g}Sc]Sc-DOTATOC и картриджа Strata C18-E. Средний выход дочернего ^{44g}Sc при пяти элюированиях составил 9,8±1,0%, то есть около 80% от доли конверсии, а проскок материнского ^{44m}Sc снижался

от 3% до 0,03%. Полученный результат расширяет представления о зависимости постэффектов от атомного номера и демонстрирует принципиальную реализуемость генераторного получения ^{44g}Sc. Автором также рассмотрены возможные ядерные реакции для наработки ^{44m}Sc и обозначены направления дальнейшего развития системы.

В заключении обобщены основные результаты. Выводы в целом соответствуют поставленным задачам и подтверждены материалами экспериментальных глав. Работа написана профессиональным языком, хорошо иллюстрирована; таблицы и рисунки облегчают сопоставление условий разделения и полученных характеристик.

Публикации и апробация результатов

По теме диссертации опубликовано 16 научных работ, включая пять статей в журналах, индексируемых Scopus и Web of Science, и одиннадцать материалов и тезисов конференций. В опубликованных статьях представлены ключевые результаты по разделению ^{44m}Sc/^{44g}Sc на основе постэффектов, получению ^{111}In из сурьмяной мишени, выделению ^{44}Sc и $^{132/135}$La и применению ВУК для исследования прекурсоров радиофармпрепаратов. Результаты неоднократно докладывались на российских и международных конференциях и получили профессиональное признание.

Замечания и рекомендации

1. В пункте 5 заключения для комплекса [^{154}Eu]Eu-DTPA указано значение logK = 13,78, тогда как в выводах к главе 4 для данного комплекса приведено logK = 23,26, согласующееся с литературным значением 23,17. Значение 13,78 относится к комплексу [^{111m}Cd]Cd-HDTPA. По-видимому, указанное расхождение носит редакционный характер и требует исправления в итоговом заключении.
2. При обсуждении генератора ^{44m}Sc/^{44g}Sc было бы полезно более явно указать, чем обусловлена приведенная неопределенность среднего выхода 9,8±1,0%, и разграничить разброс результатов последовательных элюирований и воспроизводимость независимых генераторных сборок.

3. Практические перспективы разработанных схем сформулированы убедительно, однако при переходе от лабораторной радиохимической методики к получению продукта для доклинического или клинического применения целесообразно отдельно обозначить необходимые стадии технологической валидации: масштабирование активности, автоматизацию, контроль радионуклидной и химической чистоты, стабильности, стерильности и бактериальных эндотоксинов.
4. В тексте встречаются отдельные редакционные неточности: повтор номера 4 в выводах к главе 4, отдельные опечатки и вариативность записи обозначений комплексов, единиц и реагента NH_4-α-HIB.

Отмеченные замечания имеют уточняющий и редакционно-рекомендательный характер, не затрагивают обоснованность основных научных положений и не снижают общей высокой оценки диссертационной работы.

Общее заключение

Диссертационная работа Куракиной Елены Сергеевны «Радиационные и химические аспекты стабильности прекурсоров радиофармпрепаратов на основе трехвалентных металлов» является завершенной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная научная задача разработки методов получения перспективных радиометаллов и установления закономерностей химической и радиационной устойчивости их комплексов. Работа обладает научной новизной, теоретической и практической значимостью, а полученные результаты достоверны и достаточно полно опубликованы.

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 2.6.8 - Технология редких, рассеянных и радиоактивных элементов и требованиям к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, установленным Положением о присуждении ученых степеней в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Российский химико-технологический университет имени Д.И.

Менделеева», утвержденным приказом и.о. ректора РХТУ им. Д.И. Менделеева от 14.09.2023 г. № 103ОД, а ее автор, Куракина Елена Сергеевна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по научной специальности 2.6.8 - Технология редких, рассеянных и радиоактивных элементов.

Официальный оппонент кандидат химических наук по специальности 02.00.14 – Радиохимия, доцент кафедры радиохимии химического факультета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова» 11.

(подпись)

Матвеев Петр Игоревич

«04» 09 2026 г.

Контактные данные:

Рабочий e-mail: petr.i.matveev@gmail.com

Рабочий телефон: +79152575271

Адрес места работы: 119991, Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 10

Подпись к.х.н. Матвеева П.И. заверяю

Личную подпись Матвеева П.И.
ЗАВЕРЯЮ:
Нач. отдела делопроизводства
химического факультета МГУ
Паланская В.В.