АКЦИОНЕРНОЕ ОБЩЕСТВО
«РАДИЕВЫЙ ИНСТИТУТ ИМЕНИ В.Г. ХЛОПИНА»
(АО «Радиевый институт им. В.Г. Хлопина»)

УТВЕРЖДАЮ
заместитель генерального директора
по науке
(должность)
Рябков Д.В.
(Ф.И.О)
(подпись)
«03» сентября 2026 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Акционерного общества «Радиевый институт им. В.Г. Хлопина» на диссертацию Куракиной Елены Сергеевны «Радиационные и химические аспекты стабильности прекурсоров радиофармпрепаратов на основе трехвалентных металлов», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 2.6.8. Технология редких, рассеянных и радиоактивных элементов

Радионуклиды в составе радиофармпрепаратов (РФП) нового поколения активно применяются в ядерной медицине как для диагностики, так и лечения различных онкологических заболеваний. Основным принципом таких РФП является использование бифункциональных хелаторов для связывания радионуклидов в устойчивый комплекс в составе биоконъюгатов на основе биомолекул (пептиды, антитела и др.) с целью селективной доставки радионуклидов к опухолевым клеткам с минимальным поражением здоровых

тканей. Трехвалентные металлы (^{177}Lu, ^{225}Ac, ^{68}Ga, ^{111}In и др.) благодаря схожей координационной химии успешно используются в качестве тераностических пар для комбинации визуализации и лечения различных онкозаболеваний.

Ядерные превращения, сопровождающиеся оже-каскадами и/или испусканием конвертированных электронов, могут приводить к химическим и радиационным последствиям. В случае РФП это связано с возможным выходом дочернего нуклида из комплекса. Данные процессы являются ограничивающим фактором для осуществления *in vivo* генераторов, когда и материнский, и дочерний радионуклид участвуют в терапии и/или диагностике. С другой стороны, на их основе возможна разработка радионуклидных генераторов.

Потребность в получении перспективных диагностических (^{44}Sc, ^{111}In) и терапевтического (^{135}La) радионуклидов высокой химической чистоты, а также в методике оценки устойчивости комплексов металлов с хелатором в ультрамикроконцентрациях в наносекундном диапазоне с использованием метода возмущенных угловых корреляций (ВУК) определяют безусловную **актуальность** диссертационной работы.

Научная новизна диссертации состоит в следующем:

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

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 работы:

1. Разработана схема выделения ряда радионуклидов из облученной мишени Sb, 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 мишени Ca, 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 для последующего мечения.

3. Разработана схема выделения ^{135}La из облученной мишени Ba, 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.

Положения, выносимые на защиту:

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

2. Методика получения медицинского ^{44}Sc из мишеней природного Ca, облученных протонами с энергией 12,8 МэВ;

3. Методика получения ^{135}La из мишеней Ba, облученных протонами с энергией 12,8 МэВ;

4. 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;

5. Разработка радионуклидного генератора ^{44m}Sc/^{44g}Sc, основанного на постэффектах радиоактивного распада, оценка постэффектов радиоактивного распада в данной паре.

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

Во **введении** обоснована актуальность темы диссертации, сформулированы цель и задачи исследования, изложены научная новизна и практическая значимость работы, а также результаты ее апробации.

Глава 1 (литературный обзор) посвящена описанию радионуклидов в составе современных РФП для ядерной медицины, кратко рассмотрены хелатирующие агенты и их комплексы с радиометаллами, описаны радиационные и химические последствия радиоактивного распада и их механизмы, а также примеры исследований из современной научно-технической литературы. Описаны основы метода ВУК и его применение для изучения комплексообразования.

В **главе 2** представлена методическая часть, где описаны применяемые реактивы, методика измерения на спектрометре ВУК и методика определения констант устойчивости с его использованием. Автором введен параметр релаксации L_2 для обработки спектров ВУК. Подробно описан метод тонкослойной хроматографии (ТСХ), применяемый для оценки радиационно-химического выхода мечения, а также методика определения коэффициентов распределения с использованием радиоактивных меток.

В **главе 3** подробно описана разработка методик получения исследуемых радионуклидов. ^{111}In наработан при облучении природной мишени сурьмы протонами 600 МэВ на Фазотроне ЛЯП ОИЯИ. Представлена трехстадийная схема радиохимического разделения с использованием ионообменных смол, обеспечивающая высокий выход (85%) и требуемую степень очистки от примесных металлов, что подтверждено методом МС-ИСП. Описаны двухстадийные схемы радиохимического выделения диагностического ^{44}Sc и терапевтического оже-излучателя ^{135}La из облученных протонами низкой энергии мишеней природного Ca и Ba соответственно. В данных схемах использованы экстракционные сорбенты на первой стадии для отделения от примесей мишени и катионит на второй стадии для проведения дополнительной очистки и кондиционирования. Данные схемы обеспечивают очень высокий выход (95% для ^{44}Sc и 98% для ^{135}La) и достаточно высокую степень очистки. Примечательно, что в этих схемах в качестве элюента конечной фракции использован буферный раствор альфа-оксиизобутирата аммония (pH 4,7), который применим и для мечения. Автором приведены результаты мечения со стандартным хелатором DOTA и биоконъюгатом DOTATOC, которые подтверждают высокую радиохимическую чистоту полученных радиопрепаратов.

В **главе 4** представлены результаты исследования комплексов рассматриваемых радионуклидов с хелаторами – [^{111}In]In-DFO, [^{111}In]In-DTPA, [^{111m}Cd]Cd-DTPA и [^{152,154}Eu]Eu-DTPA – методом ВУК. В первом разделе рассмотрены комплексы ^{111}In и ^{111m}Cd с DTPA. Автором приведены зависимости фактора возмущения от pH и определены константы устойчивости. Во втором разделе приведены данные по комплексообразованию ^{111}In с DFO, полученные методом ВУК. В третьем разделе рассматриваются комплексы ^{152}Eu и ^{154}Eu с DTPA. Определена константа устойчивости комплекса [^{154}Eu]Eu-DTPA – lg$K$ = 23,26. Все полученные константы хорошо согласуются с литературными данными. В случае ^{152}Eu(EC)^{152}Sm экспериментально показано, что дочерний нуклид покидает молекулу DTPA ввиду постэффектов радиоактивного распада. Автором

предложен механизм этих явлений для лантаноидов, связанный с экранированием валентной *f*-оболочки невалентными электронами.

В **главе 5** описана разработка радионуклидного генератора $^{44m}Sc/^{44g}Sc$, основанного на постэффектах радиоактивного распада. Генераторная система состоит из гидрофобного картриджа с нанесенной активностью в виде [^{44m,g}Sc]Sc-DOTATOC (2,5 нмоль, 10^{-4} М), где в качестве элюента использован буферный раствор альфа-оксиизобутирата аммония. Выход генератора составляет 9,8 ± 1,0%. Автором показаны наиболее перспективные пути наработки изомера ^{44m}Sc для реализации полномасштабного генератора, чтобы получать медицинский ^{44g}Sc большой активности, необходимой для доклинических и клинических исследований.

По работе можно сделать следующие замечания:

1. Хотелось бы четче сформулировать, что полезного данные ВУК могут дать для ядерной медицины. Метод ВУК применим к нуклидам, последовательно испускающим два гамма-кванта с интервалом от 1 нс до 1 мкс. Будет ли этого времени достаточно, чтобы промежуточный нуклид покинул целевую зону в организме и вызвал облучение нецелевых тканей? Также хотелось бы обсудить преимущества метода ВУК при оценке констант устойчивости комплексов по сравнению с традиционным методом ВЭЖХ.

2. Значительное место в работе занимают методы хроматографического выделения радионуклидов. Но по данному вопросу есть обширные литературные данные. Каковы были недостатки опубликованных методик, побудившие автора разрабатывать новые методики, в чём их отличие и каких преимуществ удалось добиться?

3. Как оценивали константу устойчивости комплекса индия с ДТПА исходя из зависимости от pH? Если исходили из гипотезы о полностью депротонированной форме (пентаанионе) ДТПА, то в сильнокислой среде (pH 0,5) ДТПА будет преимущественно протонирован (скорее всего и по кислороду, и по

азоту) и может образоваться комплекс с частично депротонированной формой и соответственно другой константой устойчивости.

4. Литературный обзор, текст на с. 15–16 и табл. 2: складывается впечатление, что перепутаны энергия единичного оже-электрона (которая обычно не превышает нескольких кэВ) и суммарная энергия оже-электронов (которая действительно может составлять десятки кэВ, но число оже-электронов может достигать нескольких десятков). Где в тексте идет речь об энергии единичного оже-электрона и где – о суммарной энергии?

5. Имеются отдельные неудачные фразы:

– с. 32 – не очень корректно называть DOTATOC или DOTATATE хелатором, это уже конъюгат с биомолекулой;

– с. 54 – «Для определения активности использовали гамма-спектрометр Canberra из сверхчистого германия (HPGe) с программным обеспечением Genie-2000». Очевидно, из германия детектор, а не сам спектрометр.

– с. 61 – непонятна логика фразы «^{120m}Sb вымывается во фракциях нанесения (0,5 M HNO_3) за счет высокой сорбции Sb на анионите в слабокислых растворах HNO_3 и домывается в 1 M HNO_3 вместе с ^{89}Zr и ^{101m}Rh». В данном фрагменте текста речь идет о поведении на катионообменной колонке.

Сделанные замечания не влияют на общую положительную оценку данной диссертационной работы, выполненной на высоком научном и экспериментальном уровне.

Достоверность полученных автором результатов подтверждается использованием методик эксперимента, соответствующих современному научному уровню, воспроизводимостью результатов, полученных в лабораторных условиях, а также согласованностью результатов с опубликованными данными, представленными в независимых источниках по близкой тематике. Основные выводы диссертации обоснованы и логично вытекают из содержания работы.

Результаты работы могут быть рекомендованы для включения в курсы ядерной медицины в высших учебных заведениях и для использования в организациях, специализирующихся на разработке и применении

радиофармпрепаратов, в частности, в ФГБУ Государственного научного центра федерального медицинского биофизического центра имени А.И. Бурназяна ФМБА России, Медицинском радиологическом научном центре имени А.Ф. Цыба, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина», Научном исследовательском центре «Курчатовский институт», НИИ онкологии Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук, Научном исследовательском центре «Онкотераностика» Национального исследовательского Томского политехнического университета. Автореферат полностью отражает содержание диссертации.

Результаты работы представлены в материалах 11 научных конференций и опубликованы в 5 статьях в журналах, входящих в международные базы данных научного цитирования.

По своему содержанию диссертационная работа Куракиной Елены Сергеевны соответствует паспорту научной специальности 2.6.8. Технология редких, рассеянных и радиоактивных элементов в части 8 – Конверсия достижений технологии редких металлов и ядерной технологии, использование опыта эксплуатации типичных для данной отрасли промышленности процессов (сорбция, экстракция, плазменные, пламенные процессы и т.п.) для создания малоотходных, ресурсосберегающих технологических схем других отраслей промышленности.

Диссертация Куракиной Елены Сергеевны представляет собой научно-квалификационную работу, в которой решена научная задача разработки методик получения радионуклидов для перспективных радиофармпрепаратов на основе трехвалентных металлов и оценки стабильности образуемых ими комплексов, имеющая существенное значение для ядерной отрасли страны.

По актуальности, новизне, практической значимости диссертация соответствует требованиям Положения о порядке присуждении ученых степеней в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева», предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени

кандидата наук, а ее автор, **Куракина Елена Сергеевна**, заслуживает присуждения ей учёной степени кандидата химических наук по специальности 2.6.8. Технология редких, рассеянных и радиоактивных элементов.

Отзыв на кандидатскую диссертацию Куракиной Елены Сергеевны был рассмотрен и единогласно одобрен на заседании секции радиохимических исследований Научно-технического совета АО «Радиевый институт имени В.Г. Хлопина», протокол № 96 от «03» сентября 2026 года.

Ведущий научный сотрудник
АО «Радиевый институт им. В.Г. Хлопина»,
д.х.н.
Г.В. Сидоренко 03.09.2026
Акционерное общество «Радиевый институт им. В.Г. Хлопина»
Адрес: 194021, Санкт-Петербург, 2-й Муринский пр., д. 28.
Телефон: +7-921-925-86-97
E-mail: gevasid@mail.ru

Подпись Г.В. Сидоренко заверяю:
Начальник ОУР Н.И. Бурцева