ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Куракиной Елены Сергеевны

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

Актуальность темы. Радиометаллы в степени окисления +3 занимают центральное место в современной ядерной медицине: на их основе строятся тераностические пары, в которых диагностический и терапевтический радионуклиды взаимозаменяемы в составе одного и того же хелатора и вектора доставки. Расширение номенклатуры доступных трехвалентных радионуклидов (^{44}Sc для ПЭТ, ^{135}La для оже-терапии, ^{111}In для ОФЭКТ и ядерно-спектроскопических исследований) и создание воспроизводимых, пригодных к автоматизации схем их выделения из облученных мишеней — практическая задача, от решения которой напрямую зависит доступность доклинических исследований новых радиофармпрепаратов (РФП). Не менее важен фундаментальный аспект работы: ядерные превращения, сопровождающиеся оже-каскадами и испусканием конверсионных электронов, способны разрушать хелатный комплекс и высвобождать дочерний нуклид. Понимание этих постэффектов необходимо как для оценки поведения in vivo генераторов, так и для целенаправленного конструирования генераторных систем разделения ядерных изомеров. Экспериментальных работ по локальному авторадиолизу и химическим последствиям распада в комплексах радионуклидов в мировой литературе немного, что придает диссертации Е.С. Куракиной несомненную актуальность.

Оценка содержания и качества работы. Диссертация выполнена на стыке радиохимии, ядерной спектроскопии и координационной химии и опирается на широкий, адекватно подобранный набор методов: возмущенные угловые корреляции (ВУК), γ-спектрометрия, метод радиоактивных индикаторов для определения коэффициентов распределения, ТСХ, ВЭЖХ, МС-ИСП, а также расчетное моделирование сечений и скоростей реакций (FLUKA, TALYS). Взаимное подтверждение результатов независимыми методами и их согласие с литературными данными обеспечивают достоверность выводов. К наиболее значимым научным и практическим результатам работы следует отнести следующие.

1. Впервые выделен ^{111}In из природной сурьмяной мишени, облученной протонами с энергией 600 МэВ. Трехстадийная схема на ионообменных смолах (Dowex 1x8 — Dowex 50x8 — Aminex A6) обеспечивает радиохимический выход 85 % и коэффициент очистки от материала мишени не хуже 10^9; попутно предложена схема разделения Sb/Te, открывающая путь к генератору ^{119m}Te/^{119}Sb.

2. Разработаны прямоточные двухступенчатые схемы выделения ^{44}Sc из природного кальция (DGA + Dowex 50Wx8; выход 95 %, фактор очистки более 10^5) и ^{135}La из природного бария (ТК200 + Dowex 50Wx4; выход 98 %, фактор очистки более 10^6), облученных протонами с энергией 12,8 МэВ. Существенным технологическим преимуществом является получение конечного продукта непосредственно в среде 0,1 М NH_4-α-HIB (pH 4,8), пригодной для мечения без стадии упаривания, что подтверждено

высокими выходами мечения [^{44}Sc]Sc-DOTA (100 %) и [^{44}Sc]Sc-DOTATOC (98 %). Схемы прямоточны и допускают полную автоматизацию.

3. Развита методика определения констант устойчивости хелатных комплексов в ультрамикроконцентрациях методом ВУК. Предложенный обобщенный параметр релаксации L_2 позволил распространить метод на нуклиды с коротким временем жизни промежуточного состояния (^{152,154}Eu, 1,2–1,4 нс), для которых интегральный фактор возмущения $G_2(\infty)$ неэффективен. Значения logK для [^{111}In]In-DTPA, [^{111m}Cd]Cd-HDTPA и [^{154}Eu]Eu-DTPA хорошо согласуются с литературными; для [^{111}In]In-DFO получено уточненное значение logK = 24,50, что согласуется с высказывавшимся ранее в литературе предположением о заниженности прежней оценки.

4. Экспериментально показано различное поведение дочерних нуклидов при распаде материнских атомов в составе одного и того же хелатора: ^{154}Gd (β^--распад ^{154}Eu) остается в комплексе с DTPA, тогда как ^{152}Sm (электронный захват ^{152}Eu) покидает его в наносекундном временном окне. Автором предложена гипотеза о роли экранирования валентной f-оболочки в механизме постэффектов у лантаноидов.

5. Впервые разработан радионуклидный генератор ^{44m}Sc/^{44g}Sc, основанный на постэффектах радиоактивного распада в комплексе [^{44m,g}Sc]Sc-DOTATOC, иммобилизованном на картридже Strata C18-E. Средний выход ^{44g}Sc составил 9,8 ± 1,0 %, проскок материнского ^{44m}Sc снижался от 3 % до 0,03 % при последовательных элюированиях. Полученные данные существенно меняют представление о зависимости выхода дочернего нуклида из комплекса от Z в области легких элементов: при Z = 21 доля выхода достигает ~80 % от доли образования первичной вакансии.

Практическая значимость. Разработанные схемы выделения ^{111}In, ^{44}Sc и ^{135}La пригодны для обеспечения доклинических исследований РФП; генератор ^{44m}Sc/^{44g}Sc — перспективный способ получения короткоживущего ^{44g}Sc вне ядерных установок; методика ВУК может применяться для скрининга новых хелаторов и биоконъюгатов. С точки зрения разработчиков векторов доставки (пептидов, миниатюрных белковых байндеров) для РФП особенно ценны данные о стабильности хелатных комплексов в наносекундном диапазоне и получение радионуклидов в среде, готовой к мечению: это напрямую упрощает и стандартизирует стадию радиомечения биомолекул.

Результаты работы опубликованы в 5 статьях в журналах, индексируемых Scopus/Web of Science (в том числе Inorganic Chemistry, Nuclear Medicine and Biology, Radiochemistry), и апробированы на представительных международных и российских конференциях; они отмечены стипендией им. В.П. Джелепова ЛЯП ОИЯИ и премиями ОИЯИ. Автореферат написан ясным научным языком, хорошо иллюстрирован и дает полное представление о цели, задачах и результатах работы; выводы обоснованы и соответствуют поставленным задачам.

Замечания и пожелания. По автореферату можно высказать следующие уточняющие замечания.

1. На рисунке 6 приведены заметно различающиеся значения выхода ^{44g}Sc из комплексов с DOTATOC (~80 %) и DOTATATE (~8 %). Различие столь велико, что заслуживает обсуждения: связано ли оно с природой пептидного вектора, с условиями иммобилизации на C18-сорбенте или с методическими особенностями измерений? В автореферате этот вопрос не раскрыт.

2. В задачах работы декларируется получение препаратов с высокой удельной активностью, однако численные значения удельной (молярной) активности препаратов ^{44}Sc и ^{135}La в автореферате не приведены; было бы полезно их указать, поскольку именно этот параметр определяет пригодность препарата для мечения рецептор-специфичных пептидов.

3. Гипотеза о механизме постэффектов у лантаноидов, связанном с экранированием f-оболочки, сформулирована в автореферате лишь в общем виде; хотелось бы увидеть ее более развернутое обоснование в тексте диссертации.

Указанные замечания носят характер уточнений и пожеланий, не касаются существа полученных результатов и не снижают общей высокой оценки работы.

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 учреждении высшего образования «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева», предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата химических наук, а ее автор — Куракина Елена Сергеевна — заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 2.6.8 Технология редких, рассеянных и радиоактивных элементов.

Заведующий лабораторией дизайна искусственных ферментов, ведущий научный сотрудник Федерального бюджетного учреждения науки «Научно-исследовательский институт системной биологии и медицины» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (ФБУН НИИ СБМ Роспотребнадзора),
кандидат химических наук

Федоров Олег Владимирович
«14» сентября 2026 г.
(подпись, дата)

Контактная информация:
117246, г. Москва, Научный проезд, д. 18, ФБУН НИИ СБМ Роспотребнадзора;
рабочий телефон: +7 (499) 332-01-00;
e-mail: o.fedorov@sysbiomed.ru

Подпись Федорова Олега Владимировича заверяю

Заместитель директора по научной работе ФБУН НИИ СБМ Роспотребнадзора, доктор биологических наук, член-корреспондент РАН _____ Ильина Елена Николаевна
(должность, ученая степень) (подпись) (Ф.И.О.)

М.П. (гербовая печать организации)