

**ОТЗЫВ официального оппонента
на диссертацию на соискание ученой степени
кандидата химических наук Буткалюка Павла Сергеевича
на тему: «Выделение и очистка радионуклидов тория-228 и актиния-227
из облученных радиевых мишеней с применением смесей уксусной и
азотной кислот»
по специальности 1.4.13 Радиохимия**

Современный этап развития ядерной медицины характеризуется интенсивным увеличением количества новых методов тераностики и радионуклидной терапии, в том числе, с препаратами на основе альфа-излучающих радионуклидов. Диссертация П.С. Буткалюка посвящена поиску условий и разработке метода выделения ^{226}Ra , ^{227}Ac и ^{228}Th из растворов облученных радиевых мишеней. Основные экспериментальные исследования работы позволили получить систематизированные данные о растворимости нитратов радия, бария, свинца и коэффициентах сокристаллизации нитрата радия с нитратом свинца в нитратно-ацетатных растворах, а также распределении компонентов облученных радиевых мишеней между сильноосновным анионитом и растворами $\text{HNO}_3\text{-CH}_3\text{COOH-H}_2\text{O}$. Результаты использованы при создании технологического процесса получения препаратов $^{227}\text{Ac}(\text{NO}_3)_3$ и $^{228,229}\text{Th}(\text{NO}_3)_4$ из облученного радия.

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, экспериментальной части, обсуждения результатов, разделённого на три главы, заключения, выводов и списка цитируемой литературы, включающего 385 наименований. Работа изложена на 133 страницах, содержит 52 рисунка и 15 таблиц.

Актуальность избранной темы

Еще во второй половине прошлого столетия было понятно, что альфа-излучающие радионуклиды перспективны для применения в радионуклидной терапии, в первую очередь, онкологических заболеваний. При этом наиболее эффективными считали комплексы α -эмиттеров с конъюгатами антител, их

фрагментов или пептидов, специфичных к опухолевым клеткам. Это обусловлено ядерно-физическими свойствами используемых нуклидов: большой начальной энергией α -частиц (5-8МэВ), малой длиной пробега в тканях (сравнимой с диаметром некоторых клеток), высокой линейной передачей энергии в зоне локализации распада нуклидов (в пределах одной или нескольких клеток) и ограниченной способностью опухолевых клеток восстанавливать структуру ДНК, поврежденную α -излучением. В результате появляется возможность таргетного воздействия излучения исключительно в патологическом очаге при минимальном облучении здоровых тканей. Среди более 100 радионуклидов, распад которых сопровождается излучением α -частиц, наиболее перспективными с точки зрения медицинского применения являются ^{225}Ac , ^{227}Th , $^{223,224}\text{Ra}$, $^{212}\text{Pb}/^{212}\text{Bi}$ и др. К настоящему времени выполнено огромное количество экспериментальных исследований и клиническая апробация, а также продолжаются клинические исследования различных радиофармацевтических лекарственных препаратов (РФЛП), содержащих эти радионуклиды. Однако в мире и, в том числе, в России зарегистрированы и одобрены для коммерческого производства и медицинского применения лишь РФЛП, содержащие ^{223}Ra -хлорид. Еще имеется достаточное количество нерешенных задач в области получения указанных радионуклидов в виде «радионуклидных предшественников», то есть препаратов, по качеству пригодных для синтеза готовых лекарственных форм РФЛП, в достаточных количествах. Наиболее удобным способом получения указанных выше радионуклидов является их периодическое отделение от долгоживущих материнских изотопов ^{227}Ac (для ^{223}Ra и ^{227}Th), ^{228}Th (для ^{212}Pb и ^{224}Ra) и ^{229}Th (для ^{225}Ac), запасы которых должны быть достаточными для своевременных и регулярных поставок радионуклидных предшественников производителям РФЛП и/или центрам ядерной медицины, располагающим возможностями их изготовления. Поэтому **актуальность выбранной темы очевидна.**

Степень обоснованности положений, выносимых на защиту, научных выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

В литературном обзоре автором подробно рассмотрены и критически проанализированы известные данные по проблемам медицинского применения РФЛП, содержащих альфа-эмиттеры, методы получения ^{227}Ac , ^{228}Th и ^{229}Th при реакторном облучении радия, хроматографические методы разделения и очистки радия, актиния и тория. В последней части обзора собраны доступные данные о растворимости нитратов радия, бария и свинца, а также возможности их соосаждения в различных условиях. Четко обоснована возможность создания методики очистки актиния от радия, тория и других примесей методом анионообменной хроматографии в смеси уксусной и азотной кислот.

В экспериментальной части работы обоснованы и корректно использованы современные научные методы исследования. Описаны методики определения растворимости нитратов бария, радия и свинца в нитратно-ацетатных средах, а также условия соосаждения нитратов радия и свинца в различных режимах. Результаты экспериментов подробно описаны и хорошо проиллюстрированы. Исследовано влияние концентрации солей Cr(III) , Fe(III) , Ni(II) и Pb(II) на коэффициент распределения актиния при экстракции Д2ЭГФК, а также между сорбентом Ln-Resin и 0,015 М HCl . Установлено, что хлорид Ni(II) в концентрации до 10 мг/мл практически не влияет на коэффициент распределения Ac(III) между сорбентом Ln-Resin и 0,015 М HCl . Хлорид Fe(III) , напротив, подавляет сорбцию Ac(III) . Коэффициент распределения Ac(III) также уменьшается с увеличением концентрации солей Cr(III) и Pb(II) , но не так сильно, как в случае с солями Fe(III) . Предложен способ очистки актиния от радия, тория и примесей Fe , Cr , Ni и Co методом анионообменной хроматографии в смеси азотной и уксусной кислот. Получены данные о растворимости и соосаждении нитратов радия, бария и свинца в системе $\text{CH}_3\text{COOH}/\text{HNO}_3/\text{H}_2\text{O}$. Исследованы

закономерности анионообменного разделения радия, актиния и тория в ацетатно-нитратных средах. Приведены методики очистки актиния на анионите в динамических условиях в среде $\text{CH}_3\text{COOH-HNO}_3\text{-H}_2\text{O}$ и радиохимической переработки облученной мишени, а также получения экспериментальных образцов ^{227}Ac , $^{228,229}\text{Th}$ и ^{226}Ra .

Обоснованность научных выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, подтверждают результаты апробации технологического процесса на созданных в НИИАР временных участках производства препаратов ^{227}Ac , $^{228,229}\text{Th}$, ^{223}Ra , ^{227}Th и ^{225}Ac .

Достоверность результатов диссертации обеспечена системностью проведенных исследований, в ходе которых основные данные были получены с привлечением различных методов контроля, прошедших аттестацию, что подробно описано в тексте экспериментальной части.

Научная новизна и практическая значимость диссертационной работы заключается в получении новых данных о влиянии примесей солей Fe(III), Cr(III), Pb(II) на коэффициенты распределения актиния при экстракции Д2ЭГФК и сорбции его на Ln-Resin. Впервые измерена растворимость нитратов Ra, Ba и Pb и определены коэффициенты сокристаллизации нитратов радия и бария в ацетатно-нитратных растворах. Впервые предложено использовать в качестве метода очистки актиния его сорбцию на анионообменной смоле из смеси уксусной и азотной кислот. Определены коэффициенты распределения Ra, Ac, Th и Pb между сильноосновным анионитом BioRad AG 1x8 и растворами $\text{CH}_3\text{COOH-HNO}_3\text{-H}_2\text{O}$. Впервые предложено проводить элюирование тория с сильноосновной анионообменной смолы ацетатно-аммиачным буферным раствором. Наиболее важные практические результаты, на основании которых предложены способы разделения и выделения изотопов радия, актиния и тория, защищены патентами РФ, что также подтверждает новизну предложенных технических решений.

Теоретическая и практическая значимость

Полученные данные о растворимости нитратов радия, бария и свинца в растворах уксусной и азотной кислот, а также их смесях имеют прикладное научное значение и могут быть использованы в качестве справочных данных. Наибольшая практическая значимость работы с точки зрения обеспечения проблем ядерной медицины заключается в том, что полученные результаты уже применяются в производстве и контроле качества коммерческих партий препаратов $^{225}\text{AcCl}_3$ и экспериментальных партий препарата $^{224}\text{RaCl}_2$, а также были использованы при создании новых участков производства альфа-эмиттеров медицинского назначения в АО «ГНЦ НИИАР». При этом получаемая продукция уже многократно и успешно используется в синтезе новых РФЛП в нашей стране и за рубежом.

Таким образом, на основании изучения диссертации и публикаций соискателя, в которых излагаются основные научные результаты диссертации, можно заключить, что диссертация П.С. Буткалюка полностью соответствует паспорту специальности 1.4.13 "Радиохимия" по следующим областям исследований: Соединения радиоактивных элементов. Свойства. Состояние и распределение радионуклидов в различных фазах. Методы выделения, разделения и очистки радиоактивных элементов и изотопов. Экстракционные, сорбционные, электрохимические, хроматографические процессы разделения в радиохимии. Вместе с тем диссертация соответствует всем критериям, установленным Положением о присуждении ученых степеней в Московском государственном университете имени М.В.Ломоносова.

Замечания по диссертационной работе в целом

По содержанию диссертации следует сделать некоторые замечания:

1. Литературный обзор несколько перегружен сведениями о медицинском применении альфа-излучающих радионуклидов и включает большое

количество ссылок на относительно давние публикации, которые не всегда доступны. При этом встречаются текстовые обороты типа «в настоящее время...» в отношении событий (например, клинических исследований) 15-20-летней давности. То есть, очевидно, что исследование не завершилось позитивным результатом. Подобные ситуации описаны в более поздних обзорных публикациях или реестрах клинических исследований, на которые и имеет смысл ссылаться. Однако это не является существенным для диссертационной работы немедицинского профиля.

2. В свете наблюдаемого в настоящее время на мировом рынке и, в том числе в России, дефицита препаратов радионуклидных предшественников - α -эмиттеров, хотелось бы в завершающей части работы увидеть четкие рекомендации (пусть и предварительные) по условиям и срокам хранения полученных растворов ^{228}Th и ^{227}Ac , а также планируемой регулярности и возможным методам получения дочерних продуктов распада, являющихся собственно радионуклидными предшественниками РФЛП.

Вместе с тем, указанные замечания не снижают значимости диссертационного исследования. Диссертация является законченным исследованием и отвечает требованиям, установленным Московским государственным университетом имени М.В. Ломоносова к работам подобного рода. Содержание диссертации соответствует специальности 1.4.13 Радиохимия (по химическим наукам), а также критериям, определенным пп. 2.1-2.5 Положения о присуждении ученых степеней в Московском государственном университете имени М.В.Ломоносова. Диссертационное исследование оформлено согласно требованиям Положения о совете по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук Московского государственного университета имени М.В.Ломоносова. Автореферат отражает основное содержание диссертации.

Таким образом, соискатель Буткалюк Павел Сергеевич заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.13 Радиохимия.

Официальный оппонент:

кандидат химических наук,
ведущий научный сотрудник
научно-педагогического отдела
ФГБУ «НМИЦ радиологии Минздрава России»

КОДИНА Галина Евгеньевна

20.04.2026