

ОТЗЫВ официального оппонента
на диссертацию на соискание ученой степени
кандидата физико-математических наук
Хоменко Ирины Анатольевны на тему:
«Новые методы получения медицинских радиоизотопов лантана»
по специальности 1.3.21. Медицинская физика

Актуальность диссертационной работы

Диссертационная работа Хоменко Ирины Анатольевны тесно связана с одним из наиболее актуальных и активно развивающихся направлений ядерной медицины – разработкой новых методов получения радионуклидов, входящих в состав радиофармпрепаратов (РФП) для таргетной радионуклидной терапии (ТРТ) – наиболее эффективного метода лечения онкологических заболеваний. ТРТ основана на концепции тераностики, объединяющей радионуклидные методы диагностики и последующей радиотерапии с использованием (в идеальном случае) пары изотопов одного и того же элемента в составе однотипного РФП. Выбор диссертантом изотопов лантана является вполне обоснованным и соответствует современным тенденциям развития тераностики, поскольку набор изотопов лантана обеспечивает как диагностическое, так и радиотерапевтическое применение. Диагностические ^{132}La и ^{133}La с позитронным типом распада служат отличными суррогатами не имеющему собственной терапевтической пары важнейшему альфа-эмиттеру ^{225}Ac , так как обладают сопоставимыми с актинием ионными радиусами и схожей координационной химией. Более того, огромный интерес для создания нового поколения таргетных РФП на основе Оже эмиттеров привлекает истинная тераностическая пара $^{132/133}\text{La}/^{135}\text{La}$.

Вместе с тем, несмотря на перспективность, практическое использование изотопов лантана в ТРТ тормозится отсутствием надежных методов получения и выделения соответствующих радионуклидов. Разработка таких методов требует прежде всего проведения фундаментальных

исследований по определению сечения ядерных реакций при облучении заряженными частицами различных мишеней на основе природного бария или его изотопов в широком диапазоне энергий. Проведенное автором теоретическое и экспериментальное исследование ядерных реакций под действием альфа-частиц с энергией до 60 МэВ на ядрах бария природного изотопного состава и ядрах ^{133}Cs и ядерных реакций под действием протонов с энергией до 30 МэВ на ядрах бария, обогащенного по изотопам ^{135}Ba и ^{136}Ba , позволяет не только получить актуальные характеристики процессов для пополнения международной базы ядерных данных EXFOR, но и создать основу для выбора оптимальных режимов облучения для получения ^{133}La и ^{135}La для использования в ядерной медицине.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций диссертационной работы, базируется на широком применении современных методов исследования, а также на тщательном экспериментальном анализе влияния параметров облучения различных мишеней на выход целевых радионуклидов и радионуклидную чистоту, необходимую для использования в ядерной медицине, в сравнении с данными других исследователей. В результате выявлены и предложены для практического применения методы получения ^{133}La и ^{135}La путем облучения обогащенных изотопами бария мишеней протонами энергией 30 и менее МэВ.

Диссертация состоит из нескольких разделов, которые логично и последовательно излагают научную задачу, методы исследования, экспериментальные результаты и их интерпретацию. Структура работы включает введение, где обоснована актуальность исследования, обзор литературы, описывающий основные диагностические методы ядерной медицины, а также современные подходы к радиотерапии и важности использования Оже эмиттеров. Особого внимания заслуживает подробное рассмотрение методов получения известных изотопов лантана и возможности

их применения в ядерной медицине, что подтверждает научную новизну работы. В итоге диссертантом выбраны в качестве объекта исследования два изотопа лантана: этот выбор является вполне обоснованным и соответствует современным тенденциям развития тераностики, поскольку обеспечивает как диагностическое (^{133}La для ПЭТ), так и радиотерапевтическое (^{135}La) применение. В основном разделе диссертации «Исследование реакций образования радиоизотопов лантана, бария и церия в реакциях под действием заряженных частиц» представлены экспериментальные данные по облучению $^{\text{nat}}\text{BaCO}_3$ альфа-частицами с энергией 60 МэВ ядрах ^{133}Cs и определены сечения реакций $^{\text{nat}}\text{Ba}(\alpha, xn)$, в том числе с образованием целевого радионуклида ^{135}La . Результаты этих исследований, отраженные в выводах, показывают, что получение лантана-135 с использованием альфа частиц не позволяет набирать клинически значимые дозы радионуклида, а также сопровождается образованием более 10% ^{140}La в качестве радионуклидной примеси. Более перспективным является облучение мишеней из обогащенного бария протонами. В результате облучений $^{135}\text{BaCO}_3$ протонами различных энергий идентифицированы продукты реакций $^{135}\text{Ba}(p, x)$ и определены их сечения, выбраны условия достижения максимального выхода ^{133}La и ^{135}La по реакции $^{135}\text{Ba}(p, n)$. Более высокие выходы терапевтического ^{135}La достигаются в реакция $^{136}\text{Ba}(p, 2n)$: для выделения лантана-135 из облученной мишени разработан метод твердофазной экстракции. Однако для реакции $^{136}\text{Ba}(p, 2n)$ нужны циклотроны энергией 30 МэВ, не столь распространенные в медицинских центрах.

Научные выводы работы основываются на корреляции экспериментальных данных по определению сечения ядерных реакций с библиотекой ядерных данных TENDL, ранее известными теоретическими моделями, что позволило сформулировать конкретные рекомендации по получению ^{133}La и ^{135}La для радионуклидной диагностики и терапии.

Достоверность результатов проведенных исследований

Достоверность результатов подтверждается использованием

современных циклотронных методов получения радионуклидов, включая изготовление мишеней, анализом продуктов ядерных реакций методом гамма спектроскопии, статистической обработкой данных. Это обеспечило высокую точность измерений и воспроизводимость результатов. Кроме того, подтверждением достоверности служит проведенное сравнение экспериментально полученных сечений ядерных реакций с результатами теоретических расчетов с использованием библиотеки TENDL на основе программного кода TALYS. Наконец, достоверность выводов диссертации подтверждается согласованностью полученных результатов с существующими научными данными и литературными источниками, а также успешной апробацией работы на международных конференциях и публикациями в рецензируемых научных журналах.

Научная новизна

Научная новизна диссертационного исследования заключается в разработке новых методов получения диагностических и терапевтических изотопов лантана путем облучения различных мишеней альфа-частицами и протонами различных энергий, что открывает новые перспективы для их использования в рамках концепции тераностики для лечения онкологических заболеваний. В работе впервые экспериментально получены сечения целого ряда ядерных реакций с образованием изотопов лантана, предложен оригинальный метод выделения лантана-135 из облученной бариевой мишени. Принципиально новым является и облучение протонами мишеней из обогащенного по изотопам ^{135}Ba и ^{136}Ba материала, что обеспечивает более высокую радионуклидную чистоту ^{133}La и ^{135}La в сравнении с традиционными методами облучения мишеней из смеси природных изотопов бария; при этом достигаются высокие выходы целевых радионуклидов.

Практическая и теоретическая значимость

Теоретическая значимость данной диссертационной работы заключается в получении новых ядерно-физических данных, представляющих фундаментальную ценность для понимания и теоретического описания

ядерных реакций, а также в пополнении соответствующих международных библиотек новыми данными. Помимо медицинских радиоизотопов лантана получены и измерены сечения образования различных изотопов бария, лантана и церия, для внесения в международные библиотеки ядерных реакций.

Практическая значимость работы заключается в том, что разработанные методы и технологии медицинских радиоизотопов лантана могут быть применены в ТРТ онкологических заболеваний. Методы обеспечивают получение ^{133}La и ^{135}La с высокой радионуклидной чистотой и активностью, достаточной для получения клинически значимых доз РФП для ПЭТ диагностики и таргетной Оже-электронной терапии.

В целом, рецензируемая диссертационная работа отличается оригинальностью решений поставленной задачи, глубоким пониманием как ядерно-физических основ изучаемых процессов, так и радиохимических аспектов, высоким уровнем проведения эксперимента и интерпретации данных. Ясное и подробное изложение экспериментального материала, интерпретация полученных данных и выводы не оставляют сомнений.

Вопросы и замечания

В качестве замечаний, не влияющих на оценку работы, можно указать следующие:

Стр. 94. Автор пишет: «Рассмотренный в данной работе метод получения ^{135}La по реакции $^{136}\text{Ba}(p,2n)$ дает выход несколько меньше, чем реакции $^{nat}\text{Ba}(p,x)$ с протонами ~ 70 МэВ и соизмерим с $^{nat}\text{Ba}(d,x)$ с дейтронами ~ 50 МэВ. Однако преимуществами реакции $^{136}\text{Ba}(p,2n)$ являются большая доступность пучков протонов с 30 МэВ.....»

Следует отметить, что большинство медицинских циклотронов работают на протонах 16,5 МэВ, и лишь немногие (IBA cyclone) используют 30 МэВ протоны; при этой энергии ^{135}La получают и по реакции $^{nat}\text{Ba}(p,x)$. Поэтому сравнивать эффективность метода, предложенного диссертантом, следует именно с выходом радионуклида в диапазоне 30, а не 70 МэВ.

Стр. 98. Автор пишет: «Разработанные методы обеспечивают получение данных изотопов с радионуклидной чистотой и удельной активностью, достаточными для создания радиофармпрепаратов». Вместе с тем данные об удельной активности и методы ее определения не приводятся.

В работе нет данных по анализу примесей металлов в ^{135}La методом ICP; присутствие таких примесей, особенно трехвалентных металлов, после хроматографической очистки может влиять на эффективность хелатирования при последующем синтезе РФП.

В тексте имеются немногочисленные неточности и формулировки:

Стр. 5. в тексте автореферата: «для пополнения базы ядерных данных и обоснования выбора оптимальных режимов облучения для медицинского применения, минимизирующих радиоактивные примеси в целевом продукте». Здесь речь может идти только о радионуклидной, а не радиохимической чистоте. Радиохимические примеси образуются в процессе синтеза РФП.

Стр. 13. в тексте диссертации: «Дальнейшее его использование с радиоактивной меткой DOTA и макро-хелаторами позволило достичь молярной активности, достаточной для доклинического и клинического применения» DOTA и макро-хелаторы не могут быть радиоактивной меткой.

Вместе с тем, указанные замечания не умаляют значимости диссертационного исследования. Диссертация отвечает требованиям, установленным Московским государственным университетом имени М.В. Ломоносова к работам подобного рода. Содержание диссертации соответствует специальности 1.3.21. Медицинская физика (по физико-математическим 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.

Таким образом, соискатель Хоменко Ирина Анатольевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата физико-математических наук по специальности 1.3.21. Медицинская физика.

Официальный оппонент:

кандидат химических наук,
ведущий научный сотрудник лаборатории
направленной внутримозговой доставки препаратов
Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой
Российской академии наук (ИМЧ РАН)

КРАСИКОВА Раиса Николаевна

31 августа 2026 г.

Контактные данные:

Специальность, по которой официальным оппонентом
защищена диссертация:
02.00.14. Радиохимия

Адрес места работы:

197022, г. Санкт-Петербург, улица Академика Павлова, 12А
Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт мозга
человека им. Н.П. Бехтеревой Российской академии наук (ИМЧ РАН),
лаборатория направленной внутримозговой доставки препаратов

Подпись сотрудника ИМЧ РАН
Р.Н. Красиковой удостоверяю: