

ОТЗЫВ

оппонента на диссертационную работу Буткалюк Ирины Львовны «Получение ^{227}Ac и $^{228,229}\text{Th}$ из облученного в высокопоточном реакторе ^{226}Ra , выделенного из отработавших ресурс источников», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.13 – Радиохимия

Использование альфа-излучающих радионуклидов в терапии злокачественных новообразований вызывает все больший интерес. Альфа-частицы обладают высокой линейной передачей энергии и в то же время малым пробегом в организме. Векторная доставка радионуклидов с помощью моноклональных антител, пептидов и др. может обеспечить избирательное уничтожение раковых клеток, не затрагивая здоровые органы и ткани. В 2014 году на рынок уже поступил препарат с ^{223}Ra – Xofigo, который с успехом применяется при лечении костных метастазов при раке предстательной железы. Хлорид ^{223}Ra стал первым в классе остеотропных радиофармацевтических препаратов на основе альфа-излучателей, внедренный в медицинскую практику. Препараты на основе других альфа-эмиттеров, таких как ^{225}Ac , ^{227}Th , ^{213}Bi , ^{212}Pb , ^{211}At и др., в настоящее время проходят доклинические и клинические исследования. Одним из известных перспективных подходов для получения этих радионуклидов является облучение мишеней, содержащих ^{226}Ra , в реакторах, а также на ускорителях протонов и электронов.

В связи с этим диссертационная работа И.Л. Буткалюк, посвященная получению ^{227}Ac и $^{228,229}\text{Th}$, которые являются материнскими изотопами для короткоживущих альфа-эмиттеров медицинского назначения, является **актуальной**.

Научная новизна диссертационной работы заключается в определении выходов ^{227}Ac , ^{228}Th , ^{229}Th и ^{228}Ra , а также степени выгорания ^{226}Ra при облучении в высокопоточном реакторе СМ-3 в течение одной кампании. Показано, что образуется значимое количество ^{228}Ra при облучении ^{226}Ra . Определено сечение захвата нейтронов ^{227}Ra $\sigma_{\text{эфф}}(^{227}\text{Ra}) \approx 1,5 \cdot 10^3$ бн. Разработан эффективный способ перевода RaSO_4 в карбонат (обычно используемый стартовый материал мишени), заключающийся в его растворении в растворе ЭДТА, содержащем Na_2CO_3 , с последующим вытеснением Ra из комплекса с ЭДТА Pb^{2+} в виде $\text{Pb}(\text{NO}_3)_2$. Разработана методика очистки радия от ряда примесей на катионите BioRad AG50x8, определены оптимальные условия сорбции и десорбции. Впервые получены и изучены методом рентгенофазового анализа новые соединения радия: RaPbO_3 , RaNiO_3 , RaFeO_{3-x} .

Теоретическая и практическая значимость диссертационной работы состоит в получении данных о сечении реакции захвата нейтронов ^{227}Ra , которые будут включены в базы данных сечений ядерных реакций, что позволит рассчитывать выходы радионуклидов при облучении с большей точностью. Данные о кристаллической структуре новых соединений радия, а также об условиях их образования, вносят существенный вклад в понимание физико-химических свойств соединений радия.

Результаты, полученные в ходе работы, будут положены в основу технологии создания регулярного производства альфа-эмиттеров медицинского назначения путем облучения ^{226}Ra в высокопоточном реакторе СМ-3 в АО «ГНЦ НИИАР».

Работа состоит из введения, 7 глав, включая обзор литературы, экспериментальную часть и 5 глав, где излагаются и обсуждаются основные полученные в работе результаты, а также выводов и списка литературы.

Во Введении сформулированы цель и задачи исследования. Обоснованы актуальность, научная новизна и практическая значимость диссертационной работы.

В Обзоре литературы представлены имеющиеся на сегодняшний день литературные данные о лабораторных и клинических исследованиях препаратов на основе ^{223}Ra , ^{212}Pb , ^{212}Bi , ^{225}Ac , ^{213}Bi . Также рассмотрены генераторные, циклотронные и реакторные способы получения ^{229}Th , ^{225}Ac , ^{223}Ra , ^{212}Pb .

Экспериментальная часть диссертационной работы подробно освещает использованные в исследовании реагенты, аппаратуру и методики экспериментов, что дает возможность детально воспроизвести полученные результаты.

Глава 3 посвящена разработке методики выделения радия из отработавших ресурс источников ионизирующего излучения и разработке методики его очистки. Автором был предложен метод перевода сульфата радия в карбонат, заключающийся в растворении RaSO_4 в карбонатном растворе ЭДТА с последующим осаждением RaCO_3 с добавлением раствора $\text{Pb}(\text{NO}_3)_2$. В качестве метода очистки радия был предложен метод катионообменного выделения на сорбенте BioRad AG50x8 в присутствии солей ЭДТА.

Глава 4 посвящена изготовлению и исследованию образцов-имитаторов радиевой мишени. В качестве материала мишени выбрана смесь $\text{RaPbO}_3/\text{PbO}$, предложен способ ее получения, доказана равномерность распределения радия в мишени. Получено и охарактеризовано новое соединения радия RaPbO_3 .

Глава 5 посвящена моделированию условий облучения и расчетным оценкам выхода. Приведены расчетные данные относительно накопления ^{227}Ac , $^{228,229}\text{Th}$ при облучении ^{226}Ra в высокопоточном реакторе, а также степени выгорания ^{226}Ra и тепло- и газовыделения в мишенях.

Глава 6 посвящена изготовлению, облучению, радиохимической переработке облученных мишеней. Приведены результаты радиохимической переработки пяти облученных радиевых мишеней, содержащих миллиграммовые количества радия, облученных в высокопоточном реакторе в течение одной кампании. После облучения и растворения радий выделяли путем соосаждения $\text{Ra}(\text{NO}_3)_2/\text{Pb}(\text{NO}_3)_2$ из 16 М HNO_3 , торий выделяли методом анионообменной хроматографии, очистку актиния проводили на сорбенте Ln-resin. Приведены характеристики полученных препаратов ^{227}Ac и $^{228,229}\text{Th}$. Получены интересные данные относительно выхода ^{228}Ra при облучении ^{226}Ra .

Глава 7 посвящена выбору материала оболочки радиевых мишеней. Приведены результаты экспериментов по исследованию взаимодействия солей радия RaCO_3 и $\text{Ra}(\text{NO}_3)_2$ с металлическими подложками из железа, никеля, хрома и титана. Получены новые данные о смешанных оксидах радия.

Результаты исследований И.Л. Буткалюк прошли широкую апробацию. По материалам диссертации опубликовано 4 статьи в журналах из списка ВАК, 2 патента РФ, 22 тезиса докладов научных всероссийских и международных конференций, 7 статей в научных сборниках.

Достоверность результатов исследований и рекомендаций, приведенных в диссертации, подтверждается анализом литературных источников по теме работы, применением современных инструментальных методов исследования и соответствием между результатами, полученными разными методами. Выводы и научные положения, сформулированные в диссертации, **обоснованы**.

По диссертации возникают следующие **вопросы/замечания**:

1. Получение тория-229 особо важно в настоящее время, так как доступ к актинию-225 сейчас сильно ограничен – в отличие от радия-223 из актиния-227, который уже массово производится. Важно было бы более детально сравнить данные, полученные в этой работе, с аналогичными, но полученными в Ок-Ридже (США) на другом высокопоточном реакторе.

2. Во всех местах изложения, где приводятся выходы, необходимо указывать не только флюенс нейтронов, но и, хотя бы примерно, плотности потока нейтронов, так как при захвате более одного нейтрона этот параметр может радикально влиять на результат (хотя конечно он непостоянен и разный в разных каналах реактора). В приведенных здесь данных часто фигурируют три значащих цифры, но точность определения никак не указана.

3. В обзоре литературы следовало бы также упомянуть важные работы, проводимые в TRIUMF (Канада), по получению чистого актиния-225 через радий-225 путем облучения тория протонами с энергией 500 МэВ, что не подходит для ИЯИ РАН и LANL(IPF) (см., например, A. Robertson, C. Ramogida, P. Schaffer, V. Radchenko. Development of ^{225}Ac Radiopharmaceuticals: TRIUMF Perspectives and Experiences. *Current Radiopharmaceuticals*, 2018, 11).

4. Одним из самых перспективных методов получения актиния-225 – облучение также радиевой мишени, но с помощью тормозного излучения на ускорителях электронов. Это направление упомянуто, но было бы важно количественно сравнить возможности получения актиния-225 из радия этим методом и методом на высокопоточном реакторе (через ^{229}Th), использованном в диссертации.

5. При выборе материала оболочки радиевой мишени было бы интересно оценить взаимодействие солей бария и радия не только с обычной нержавеющей сталью 12Х18Н10Т, железом, никелем, хромом и титаном, но также и с более устойчивыми к коррозии в данных условиях типами нержавеющей стали, например, инконель, а также металлическим ниобием.

6. Пока исследования были проведены только с мишенями, содержащими радий-226 в количестве не более несколько десятков мг. На стр. 32 и 33 диссертации упомянуто, что в случае облучения большего количества радия этот метод является небезопасным из-за газовыделения и тепловыделения. Тем не менее, представляется необходимым оценить возможности масштабирования (напрямую или при двухстадийной схеме облучения через актиний-227) и, в связи с этим, изучить теплопроводность композиций, содержащих RaPbO_3 в больших количествах.

Вместе с тем необходимо подчеркнуть, что сделанные замечания не снижают положительной оценки диссертации. Работа И.Л. Буткалюк выполнена на современном теоретическом и экспериментальном уровне. Автореферат диссертации и публикации автора в достаточной мере отражают содержание диссертации.

Диссертация соответствует Паспорту специальности 1.4.13 - радиохимия (Пункт 5 – «Методы выделения, разделения и очистки радиоактивных элементов и изотопов. Экстракционные, сорбционные, электрохимические, хроматографические процессы разделения в радиохимии. Ядерно-физические методы в радиохимии»).

По актуальности, объему исследований, научной новизне и практической значимости диссертационная работа И.Л. Буткалюк на тему «Получение ^{227}Ac и $^{228,229}\text{Th}$ из облученного в высокопоточном реакторе ^{226}Ra , выделенного из отработавших ресурс источников» отвечает требованиям пунктов 9–11, 13, 14 «Положения о присуждении ученых степеней»,

Сведения об официальном оппоненте
 диссертационной работы Буткалюк Ирины Львовны ««Получение ^{227}Ac и $^{228,229}\text{Th}$ из
 облученного в высокопоточном ректоре ^{226}Ra , выделенного из отработавших ресурс
 источников» на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности
 1.4.13 –Радиохимия

ФИО оппонента	Жуйков Борис Леонидович
Ученая степень, включая отрасль наук и номер специальности, по которой защищена докторская (кандидатская) диссертация, ученое (академическое) звание	Доктор химических наук, радиохимия, 02.00.14 (1.4.13 – по новой номенклатуре)
Полное наименование места работы	ФГБУН Институт ядерных исследований Российской академии наук
Адрес и телефон места работы	117312, Россия, г. Москва, пр. 60-летия Октября, 7А
Структурное подразделение	Отдел экспериментальной физики, Лаборатория радиоизотопного комплекса
Занимаемая должность	Главный научный сотрудник, зав. лабораторией
E-mail	bz@inr.ru

Список публикаций в соответствующей сфере исследований за последние 5 лет в
 рецензируемых журналах

1. N. A. Kostenikov, B. L. Zhuikov, V. M. Chudakov, Yu. R. Iliuschenko, S. V. Shatik, V. V. Zaitsev, D.S. Sysoev. A.A. Stanzhevskiy. Application of $^{82}\text{Sr}/^{82}\text{Rb}$ generator in neurooncology // Brain and Behavior, 2019, v. 9, p. 316-330.
2. Н. Д. Бетенеков, Е. И. Денисов, А. Н. Васильев, С. В. Ермолаев, Б. Л. Жуйков. Перспективы создания генератора $^{225}\text{Ac}/^{213}\text{Bi}$ с использованием гидроксидных неорганических сорбентов // Радиохимия, 2019, т. 61, N 2, с. 159–167.
3. Б.Л. Жуйков. Теоретический расчет температуры осаждения в термохроматографии из термодинамических данных // Радиохимия, 2019, т. 61, № 5, с. 386-396.
4. E. Lapshina, B. Zhuikov, A. Vasiliev, V. Ostapenko, S. Ermolaev. Production of ^{230}Pa from Proton-irradiated Thorium and Developing $^{230}\text{Pa}/^{230}\text{U}/^{226}\text{Th}$ Tandem Generator // Journal of Medical Imaging and Radiation Sciences, 2019, v. 50, No. 1, p. S16.
5. A. Vasiliev, S. Ermolaev, E. Lapshina, N. Betenekov, E. Denisov, B. Zhuikov. Various Chromatographic Schemes for Separation of ^{213}Bi from ^{225}Ac // Journal of Medical Imaging and Radiation Sciences, 2019, v. 50, No. 1, p. S21.

6. A.N. Vasiliev, S.V. Ermolaev, E.V. Lapshina, B.L. Zhuikov, N.D. Betenekov. $^{225}\text{Ac}/^{213}\text{Bi}$ generator based on inorganic sorbents // Radiochim. Acta, 2019, v. 107, No. 12, p. 1203-1211.
7. S.V. Ermolaev, B.L. Zhuikov, V.M. Kokhanyuk, V.L. Matushko, S.C. Srivastava. Cross sections and production yields of $^{117\text{m}}\text{Sn}$ and other radionuclides generated in natural and enriched antimony with protons up to 145 MeV // Radiochim. Acta, 2020, v. 108, p. 327–351.
8. Б.Л. Жуйков. Кинетический подход к расчету формы пика в термохроматографии ультрамикрочастиц веществ // Радиохимия. Т. 63, №4, 2021, с. 356-363.
9. B. Zhuikov, S. Ermolaev. Adsorption from liquid metals: an approach for recovery of radionuclides from irradiated targets // Radiochim. Acta. 2021, v. 109(2), p. 99-107.
10. Б.Л. Жуйков, С.В. Ермолаев. Радиоизотопные исследования и разработки на линейном ускорителе ИЯИ РАН // Успехи физических наук. Т. 191, Выпуск 12, 2021, с. 1387-1400.
11. Е.В. Лапшина, С.В. Ермолаев, Б.Л. Жуйков. Выделение $^{117\text{m}}\text{Sn}$ из облученного протонами интерметаллида титан-сурьма // Радиохимия, 2021, т. 63, с. 559-571.
12. D. Abdurashitov, A. Baranov, D. Borisenko, F. Guber, A. Ivashkin, S. Morozov, S. Musin, A. Strizhak, I. Tkachev, V. Volkov, B. Zhuikov. Setup of Compton polarimeters for measuring entangled annihilation photons // Journal of Instrumentation, 2022, v. 17, p. 03010.



13.09.2022

Подпись Жуйкова Б.Л. удостоверяю.

Зам. директора ИЯИ РАН



А.Г. Панин