

Отзыв

официального 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

Развитие ядерной медицины в развитых странах дало толчок исследованиям в области поиска новых наиболее эффективных форм радиофармпрепаратов для терапии и диагностики на основе различных радиоактивных изотопов. В последнее время особенное место в таких исследованиях уделяют альфа-излучающим изотомам. Наиболее перспективными альфа-излучающими радионуклидами для применения в радиоиммунотерапии, благодаря своим ядерно-химическим свойствам, являются ^{223}Ra , ^{225}Ac , ^{212}Pb , образующиеся при альфа-распаде ^{227}Ac , ^{228}Th и ^{229}Th . Во всем мире сейчас проводятся исследования по разработке медицинских препаратов на основе этих изотопов. Им уделяют большое внимание крупнейшие клиники мира и предрекают большое будущее в борьбе с онкологическими заболеваниями. Как говорят медики, с приходом в практическую медицину альфа-излучающих радионуклидов, ядерная медицина перейдет на совершенно новый уровень лечения – молекулярный, который во много раз эффективней существующих и не ведет к повреждению здоровых тканей, так как воздействует исключительно на пораженную клетку. Поиску путей наработки изотопов ^{227}Ac , ^{228}Th и ^{229}Th , которые являются материнскими для ^{223}Ra , ^{225}Ac , ^{212}Pb , посвящена данная работа И.Л. Буткалюк, в связи с чем тему диссертации следует признать **актуальной**.

Диссертационная работа И.Л. Буткалюк написана в традиционном плане и состоит из введения, литературного обзора (глава 1), экспериментальной части (глава 2) и обсуждения результатов (главы 3, 4, 5, 6, 7), выводов, приложения и списка литературы. Материал изложен на 150 страницах печатного текста, включая 26 таблиц, 36 рисунков, 3 приложений и списка литературы, содержащего 120 наименований.

Во введении обоснована автором актуальность работы, сформулированы цель и задачи работы, представлена научная новизна, теоретическая и практическая значимость,

методология и методы исследования, вынесенные на защиту положения, указан личный вклад автора, а также приведены сведения об апробации работы с перечнем публикаций автора.

Первая глава посвящена обзору литературы по теме диссертации. 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 . Рассмотрены генераторные, циклотронные и реакторные способы получения ^{229}Th , ^{225}Ac , ^{223}Ra , ^{212}Pb . Представлены результаты работ по нейтронному облучению радия, а также очистки радия от примесей.

Во второй главе описаны оборудование, материалы, методы и алгоритмы, примененные в представленных исследованиях. Приведены описания разработанных методик:

- методики регенерации радия из сульфата,
- методики исследования влияния концентрации ионов Ba^{2+} , Pb^{2+} , SO_4^{2-} , CO_3^{2-} на долю радия, перешедшего в раствор,
- методики очистки радия на сорбенте BioRad AG 50x8,
- методики переработки выдержанных радиевых источников, с последующей доочисткой радия методом катионообменной хроматографии в присутствии $(\text{NH}_4)_2\text{ЭДТА}$,
- методики синтеза имитаторов стартовой радий-свинцовой композиции,
- методики синтеза пломбата радия.

Третья глава посвящена выделению радия из выдержанных источников, а также его очистке для последующего изготовления радиевой мишени. Предложен способ перевода сульфата радия в растворимую форму с применением металла-вытеснителя. Было показано, что наилучшие данные были получены при использовании в качестве металла вытеснителя свинца. Разработана методика очистки радия от примесей на катионите BioRad AG 50x8, определены оптимальные условия сорбции и десорбции. В статических условиях определены коэффициенты распределения бария и радия между катионообменной смолой BioRad AG 50x8 и растворами $(\text{NH}_4)_2\text{ЭДТА}$ в зависимости от pH раствора, от концентрации ацетатно-аммиачного буферного раствора, а также от концентрации $(\text{NH}_4)_2\text{ЭДТА}$. С использованием данной методики очистки было выделено и охарактеризовано 6 партий ^{226}Ra массой от 8,2 мг до 21,62 мг. Согласно результатам атомно-эмиссионного анализа, содержание нерадиоактивных примесей в препаратах радия не превысило 3,5% от массы радия. В альфа и гамма спектрах присутствуют только пики, принадлежащие ^{226}Ra и его дочерним продуктам распада. Химический выход радия в целевую фракцию составил 85-98%. На основании экспериментальных данных была

разработана единая методика выделения радия из отработавших свой срок источников разного химического состава.

Четвертая глава посвящена изготовлению образцов-имитаторов радиевой композиции и их исследованию. В качестве композиции для облучения была выбрана смесь RaCO_3/PbO , которую прокачивали с целью получения плюмбатов. Проведено исследование смесей $\text{Ba}(\text{NO}_3)_2/\text{Pb}(\text{NO}_3)_2$ и $\text{BaCO}_3/\text{PbCO}_3$ (барий как имитатор радия), прокаленных при 150, 500, 600, 700 и 800°C. Экспериментальные данные показали, что при прокаливании как смеси нитратов, так и смеси карбонатов бария и свинца при температуре выше 500 °C барий образует соединение BaPbO_3 . Литературные данные также говорят об образовании метаплюмбата бария BaPbO_3 при аналогичных условиях. Образование RaPbO_3 доказано экспериментально с использованием весовых количеств радия, при прокаливании смесей как карбонатов радия и свинца, так и нитратов. Кроме того, полученные соединения плюмбата радия были исследованы на предмет определения параметров кристаллической решетки, ее структуры и сделан расчет межплоскостных расстояний и кристаллографической плотности. Так как радий в мишени разбавлен неизотопным носителем, то проведены исследования по равномерности распределения радия в создаваемой композиции. Было показано, что стартовый материал для радиевой мишени можно получать совместным прокаливанием на воздухе карбонатов и нитратов радия и свинца при 600-700°C, при этом радий в объеме мишени распределен равномерно.

Пятая глава посвящена моделированию условий облучения и расчетным оценкам выхода продуктов активации радия, а также обоснованию безопасности облучения радиевых мишеней. Для обоснования безопасности проведены расчеты, показывающие разогрев ампулы, содержащей 1 г оксида свинца и 50 мг ^{226}Ra , при реакторном облучении. Значения радиационного энерговыделения в материалах определены по результатам нейтронно-физического расчета. Результаты расчетов свидетельствуют о безопасности облучения стартовой радий-свинцовой композиции с содержанием ^{226}Ra не более 50 мг. Во время облучения не происходит подкипания теплоносителя на оболочке мишени и разрушения конструктивных элементов мишени. Моделирование трансмутации нуклидов производили с использованием комплекса программ ORIP_XXI, разработанной для планирования производства радионуклидной продукции. Расчёты кинетики накопления радионуклидов цепочки трансмутации показали, что при облучении ^{226}Ra в нейтронной ловушке реактора СМ в течение одной кампании (20 эфф. сут) можно получить до 81,4 ГБк (2,2 Ки) ^{227}Ac и 1,3 ТБк (36 Ки) ^{228}Th на грамм ^{226}Ra . Количество нарабатываемого за одну кампанию реактора СМ-3 ^{229}Th составляет всего 63 МБк /г ^{226}Ra (1,7 мКи). Моделирования ядерных превращений при облучении нейтронами,

выполненные с помощью программы ChainSolver, показали несомненное преимущество облучения мишени с оксидом свинца по сравнению с компактными образцами радия. Для неразбавленного RaCO_3 концентрация ядер ^{226}Ra составляет $\sim 1 \cdot 10^{22} \text{ см}^{-3}$, что соответствует значению коэффициента резонансного самоэкранирования $\sim 0,25$. Для использованной смеси концентрация ядер ^{226}Ra составляет $\sim 1 \cdot 10^{19} \text{ см}^{-3}$, в этих условиях резонансное самоэкранирование практически не влияет на выход продуктов активации (коэффициент резонансного самоэкранирования $\sim 0,99$). Таким образом, при облучении композитных мишеней скорость реакции $^{226}\text{Ra} (n, \gamma) ^{227}\text{Ra}$ на резонансных нейтронах примерно в четыре ($0,99/0,25$) раза больше.

Шестая глава посвящена изготовлению, облучению радиевых мишеней, выделению фракций радия, актиния и тория и определению выхода ^{227}Ac , ^{228}Th и ^{229}Th , а также степени выгорания ^{226}Ra при облучении. В рамках работы было изготовлено и облучено пять опытных радий-свинцовых мишеней с содержанием ^{226}Ra от 2,5 до 43,4 мг. Разработана конструкция капсулы и способ ее заполнения для последующего облучения в реакторе. Предложена методика переработки облученной свинцово-радиевой мишени от растворения до выделения фракций радия, актиния и тория.

Седьмая глава посвящена выбору материала оболочки мишени для облучения радия. Выбран материал оболочки мишени – нержавеющая сталь.

Новизна полученных результатов состоит в том, что разработан комплексный подход вторичного использования Ra из отработавших выдержанных источников, включающий извлечение Ra из источников, его очистку, изготовление мишеней, их облучение в реакторе, последующее растворение и выделение ^{227}Ac , ^{228}Th и ^{229}Th . В результате:

- Определены выходы ^{227}Ac , ^{228}Th , ^{229}Th и ^{228}Ra , а также степень выгорания ^{226}Ra при облучении в высокопоточном реакторе СМ-3 в течение одной кампании.
- Разработан способ перевода RaSO_4 в карбонат.
- Разработана методика очистки радия от примесей на катионите BioRad AG 50x8.
- Впервые получены и охарактеризованы методом рентгенофазового анализа новые соединения радия: RaPbO_3 , RaNiO_3 , RaFeO_3 -х.
- Разработана конструкция оболочки из нержавеющей стали, позволяющая избежать образования радиоактивных аэрозолей при изготовлении стартового материала.

Достоверность результатов обеспечена внутренним единством данных, полученных в различных экспериментах, проведением измерений на современном оборудовании и на высоком экспериментальном уровне с применением современных методов исследования. Предложенные технические решения реализуемы на практике, что подтверждено экспериментами. Результаты диссертационной работы докладывались и обсуждались на

многочисленных конференциях и научных семинарах. Достоверность полученных результатов не вызывает сомнения.

Степень обоснованности научных положений и выводов, сформулированных в диссертации достаточна для того, чтобы считать данную работу самостоятельным и полноценным научным исследованием.

Автореферат отражает основные положения диссертации.

В дискуссионном порядке есть несколько замечаний и комментариев, а также вопросов по диссертационной работе Буткалюк И.Л.

1. Замечание по тексту. В тексте присутствуют опечатки, имеет место отсутствие по тексту знаков препинания, нет единообразия написания в системе измерения (или Ки, или Бк, или Ки(Бк)). Для более удобного восприятия материала диссертации рисунки и пояснения к ним, а также таблицы с экспериментальными данными, желательно располагать на одной странице. Кроме того, обычно принято вначале рисунок обозначить, а затем делать к нему пояснения (рис. 5,6 и 7).

2. Литературный обзор изобилует материалами не касающиеся темы диссертации, так, часть обзора посвящена доклиническим и клиническим исследованиям в области разработки лекарственных средств.

3. Глава 2 посвящена экспериментальной части, где приведены методы и методики проведения экспериментов для достижения поставленных целей с очень детальной проработкой. Такие описания методик воспринимаются должным образом, когда вслед за методикой идет обсуждение полученных результатов. В данной трактовке никакого смысла представленные методики не несут.

4. Иногда непонятно, с какой целью был проведен эксперимент и каким образом его результаты повлияли на дальнейшее исследование. Так, на стр.79 представлены результаты очистки партий радия. Какова цель, каков результат и какие выводы сделаны по этому опыту автор не показал. В таблице 12 представлены результаты очистки радия. Как понять каков коэффициент очистки, если нет исходного? Вопрос очистки радия от химических примесей перед облучением весьма спорный и наверняка будет лишней стадией в цепочке по получению вышеперечисленных изотопов. Вносимые с соединением свинца химические примеси, при составлении композиции для облучения, могут в несколько раз превышать те, которые вносятся с радием.

Перечисленные замечания не ставят под сомнения ни научную новизну работы, ни ее практическую значимость, ни ее достоверность. Комплекс работ, представленный в

диссертации, содержит новые и крайне интересные данные по химии радия, которые несомненно будут востребованы в практике, а именно с целью разработки технологии получения различных альфа-излучающих изотопов для производства современных радиофармпрепаратов для ядерной медицины.

Диссертация удовлетворяет требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям в «Положении о присуждении ученых степеней, утвержденном постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013 (пункты 9-14) в редакции с изменениями, утвержденными постановлением Правительства РФ от 21.04.2016 и постановлением Правительства РФ от 20.03.2021 за №426, а ее автор, Буткалюк Ирина Львовна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.13 – радиохимия.

Официальный оппонент:

кандидат технических наук
научный руководитель НПК ИиРФП
АО «ГНЦ РФ-ФЭИ»



Н.А. Нерозин

Акционерное общество «Государственный научный центр Российской Федерации – Физико-энергетический институт имени А.И. Лейпунского»

Адрес предприятия: пл. Бондаренко, д. 1, г. Обнинск, Калужская область, 249033,

Тел. +7 (484) 399 51 73,

E-mail: postbox@ippe.ru

Подпись Нерозина Н.А. заверяю:

Заместитель генерального директора
по развитию и международной деятельности



Н.Г. Айрапетова

Сведения об официальном оппоненте

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

1.4.13 –Радиохимия

ФИО оппонента	Нерозин Николай Александрович
Ученая степень, включая отрасль наук и номер специальности, по которой защищена докторская (кандидатская) диссертация, ученое (академическое) звание	Кандидат технических наук, специальность - технология редких, рассеянных и радиоактивных элементов, 05.17.02
Полное наименование места работы	Акционерное общество «Государственный научный центр Российской Федерации – Физико-энергетический институт имени А.И. Лейпунского»
Адрес и телефон места работы	249033, г. Обнинск, Калужской обл., пл. Бондаренко, тел. +7 (484) 399 51 73
Структурное подразделение	Научно-производственный комплекс изотопов и радиофармпрепаратов
Занимаемая должность	Научный руководитель научно-производственного комплекса изотопов и радиофармпрепаратов
E-mail	postbox@ippe.ru nerozin@ippe.ru

Список публикаций в соответствующей сфере исследований за последние 5 лет в
рецензируемых журналах (не более 15)

1. Власова О.П., Степченкова Е.Д., Петриев В.М., Клементьева О.Е., Степченков Д.В., Красноперова А.С., Кузнецов А.А., Нерозин Н.А., Иванов С.А., Каприн А.Д. Результаты доклинических испытаний эффективности радиофармпрепарата "ДТПА-микросферы альбумина, 90Y" // Медицинская радиология и радиационная безопасность 2020. Т. 65. № 5. С. 60-67.
2. Нерозин Н.А., Подсобляев Д.А., Самсонов М.Д., Ткачев С.В., Шаповалов В.В. Производство альфа-излучающих радионуклидов в АО "ГНЦ РФ-ФЭИ" для использования в ядерной медицине// Исследования и практика в медицине. 2017. Т. 4. № S1. С. 83.
3. Нерозин Н.А., Степченков Д.В., Сулим Е.В., Кузнецов А.А. Российский генератор 188W/ 188RE для радионуклидной терапии// Исследования и практика в медицине. 2017. Т. 4. № S1. С. 84.
4. Галкин В.Н., Говердовский А.А., Гулидов И.А., Каприн А.Д., Костин А.А., Крикунова Л.И., Коноплянников А.Г., Мардынский Ю.С., Медведев В.С., Черниченко А.В., Иванов С.А., Карякин О.Б., Семин Д.Ю., Бирюков В.А., Борышева Н.Б., Власова О.П., Мкртчян Л.С., Нерозин Н.А., Обухов А.А., Полькин В.В. и др. Брахитерапия // Монография. АО "ГНЦ РФ-ФЭИ". Обнинск 2017. 245 стр.
5. Нерозин Н.А., Рудников В.Е., Шаповалов В.В., Подсобляев Д.А., Ермолов Н.А. Мишень для получения радиоизотопа // Патент на изобретение RU 2606642 С1. 10.01.2017.
6. Каприн А.Д., Иванов С.А., Петриев В.М., Власова О.П., Рыжикова Т.П., Нерозин Н.А., Шаповалов В.В., Степченков Д.В., Сулим Е.В. Способ получения меченных радионуклидом микросфер // Патент на изобретение 2724880 С1. 26.06.2020.
7. Kuznetsov A.A., Nerozin N.A., Semenova A.A., Stepchenkov D.V., Sulim E.V. "GREN-1" 188W/188Re generator. Current status // 10th International Symposium on Technetium and Rhenium - Science and Utilization. Proceedings and selected lectures of the 10th International Symposium. 2018. С. 442-448.

12.09.2022



Н.А. Нерозин