

ОТЗЫВ

оппонента на диссертационную работу Бубенщикова Виктора Борисовича «Получение высокочистых препаратов ^{89}Zr , пригодных для использования в радионуклидной диагностике», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.13 – Радиохимия

Диссертационная работа Бубенщикова В.Б. посвящена разработке способов получения высокочистых препаратов ^{89}Zr , которые было бы возможно использовать в синтезе радиофармпрепаратов (РФЛП) на основе данного изотопа. Тема работы является крайне актуальной, так как ^{89}Zr с периодом полураспада в 78 ч откроет возможность визуализации длительных процессов методом позитронно-эмиссионной томографии, что невозможно сделать, используя применяемые на сегодняшний день более короткоживущие ^{18}F , ^{68}Ga и др. В то же время, сегодня не существует одобренных для применения РФЛП с ^{89}Zr , и поэтому разработка способов и протоколов получения пригодных для использования в медицине растворов, содержащих ^{89}Zr с глубокой степенью очистки и в форме конкретного соединения с требуемыми химическими свойствами, является крайне важной задачей. «Классические» методы выделения ^{89}Zr с использованием сорбентов, содержащих гидроксаматные группы, не всегда обеспечивают необходимые для применения показатели чистоты, поэтому необходима доработка старых и/или разработка новых способов. Всё это обуславливает **актуальность и научную новизну** проведённого исследования. Таким образом, автором логично сформулирована **цель работы**, которая заключалась в разработке метода получения растворов циркония-89, фармацевтически приемлемых для синтеза меченых молекул и дальнейшего применения в технологии РФЛП. Для достижения поставленной цели автор решал различные задачи, связанные как с исследованием хроматографического поведения циркония-89 на различных сорбционных материалах, так и с разработкой методов анализа растворов и комплексов циркония-89 и оценкой химической чистоты полученных форм циркония-89, а также с исследованием возможности автоматизации процесса получения циркония-89 в формах цитрата и оксалата.

Результаты работы несомненно имеют признаки **научной новизны**, которая заключается в обосновании перспективности использования цитрата циркония-89

как прекурсора для синтеза РФЛП, а также – **теоретической** и, конечно, **практической значимости**. К основным достижениям автора в этой части работы можно отнести разработку способа крайне высокой очистки растворов ^{89}Zr от примесей и его получения растворах, сохраняющих высокую радиохимическую чистоту препарата при хранении, что позволило разработать полный цикл синтеза перспективного препарата циркония-89, в том числе и с использованием автоматизации процесса.

Работа представлена на 116 страницах, включает 45 рисунков, 36 таблиц и 233 литературных источника, состоит из введения, обзора литературы, экспериментальной части, результатов работы, выводов, списка использованных источников, списка сокращений и приложений.

Во введении дана краткая характеристика работы, обусловлена её актуальность, приведены цели и задачи исследования. В **обзоре литературы** представлены методы получения, выделения и глубокой очистки ^{89}Zr , изучаемые РФП на его основе, а также описаны состояния циркония и его комплексов в различных водных растворах. Обзор литературы является достаточно полным и формирует у читателя представление о предмете исследования. **Экспериментальная часть** содержит описание использованных реагентов, приборов и методов анализа. Следующий раздел посвящён **результатам работ** по получению различных форм ^{89}Zr (оксалата, хлорида, цитрата), на основе которых в дальнейшем планируется синтез РФП, с использованием ряда коммерческих сорбентов, а также приведено сравнение пригодности полученных растворов к дальнейшему синтезу РФЛП.

Работа выполнена на высоком уровне, текст исследования хорошо структурирован и написан понятным языком с использованием корректной научной терминологии. К достоинствам работы относится также глубокое погружение автора в тему, что следует из обработки материала большого количества литературных источников, в том числе по сложной химии водных форм циркония, а также из детального объяснения всех полученных результатов. Стоит добавить, что работа выполнена в одном из ведущих отечественных центров, проводящих исследования по соответствующей тематике, что обуславливает высокий уровень проведённых экспериментов, описания полученных результатов и их обсуждения. Несомненным достоинством работы также является доведение

результатов лабораторных экспериментов до процесса автоматизации, что может служить основой дальнейшего коммерческого производства препаратов на основе ^{89}Zr . Кроме того, материалы работы представлены в виде докладов на большом количестве конференций и опубликованы в 20 работах, включая 4 статьи в рецензируемых журналах.

Достоверность результатов работы обусловлена использованием современных методов исследования, тщательно продуманными и поставленными экспериментами и детальным анализом полученных данных. **Выводы и положения, выносимые на защиту**, являются обоснованными и соответствуют поставленным в работе задачам.

Автореферат соответствует содержанию диссертации.

В то же время, после прочтения диссертации остались следующие вопросы и замечания:

1. Автор пишет, что цель работы – *«разработка метода получения растворов циркония-89, приемлемых для ...»*, и поставленные задачи соответствуют цели. Однако, остаётся не до конца понятным, из какого спектра объектов (коммерческие растворы, облучённые мишени и др) планируется получение этих растворов. Автор использовал для работы раствор ^{89}Zr в среде HCl , полученный от ЗАО «Циклотрон». Возникают вопросы, связанные с воспроизводимостью и масштабированием разработанного способа: можно ли будет использовать его при очистке коммерческих растворов других производителей или после самостоятельного растворения облучённого иттрия и выделения из полученного раствора ^{89}Zr различными методами, детально описанными в литературе? Делал ли автор оценку применимости своего метода в перечисленных условиях?
2. При описании соединений ^{89}Zr в экспериментах автор использует запись « $^{89}\text{Zr}[\text{Zr}]$ », в том числе и при описании коммерческого раствора ^{89}Zr , что означает присутствие в соответствующих растворах носителя. Остаётся неясным, какое количество носителя содержалось в растворах, с учётом того, что после облучения иттрия теоретически должен образовываться ^{89}Zr без носителя. По мнению оппонента, такую запись следовало бы как-то прокомментировать, так как носитель мог влиять на результаты ряда экспериментов.

3. На с. 83 описан способ очистки растворов ^{89}Zr от микропримесей Al(III) и Fe(III) в средах, содержащих оксалат-ионы, при этом автор пишет, что поведение Y(III) в этих условиях не изучали, так как оксалат иттрия нерастворим и может выпасть в осадок. С учётом того, что ^{89}Zr получают при облучении иттрия, представляется, что иттрий после выделения будет присутствовать в растворе, возможно даже и в количествах, превышающих количества Al(III) и Fe(III) . Почему автор проводил эту часть исследования?
4. Имеется ряд замечаний к оформлению работы. Так, в тексте неоднократно упоминается «стабильность» растворов или образцов, содержащих радиоактивный ^{89}Zr , ядро которого является радиоактивным, то есть, нестабильным; при этом автор имеет в виду зависимость радиохимической чистоты препаратов от времени. Во избежание путаницы было бы уместно использовать другие термины.

Экспериментальная часть представлена на 6 страницах, включая рисунок и таблицы, и содержит при этом 6 подразделов; следовало бы данный раздел реструктурировать. Выводы 3 или 4 содержат, в том числе, информацию, которая по сути является комментарием к выводам. Было бы уместно сократить эти выводы, оставив только достижения работы. Также в тексте замечено небольшое количество опечаток.

Перечисленные замечания не являются критическими и не влияют на общую положительную оценку работы.

Диссертация соответствует паспорту специальности 1.4.13–радиохимия, а именно следующим направлениям исследований: 1. Соединения радиоактивных элементов. Синтез. Строение. Свойства. Окислительно-восстановительные реакции радиоактивных элементов; 5. Методы выделения, разделения и очистки радиоактивных элементов и изотопов. Экстракционные, сорбционные, электрохимические, хроматографические процессы разделения в радиохимии. Ядерно-физические методы в радиохимии; 10. Применение радионуклидов в химии и химической технологии. Метод радиоактивных индикаторов. Химические аспекты использования радионуклидов в биологии и медицине.

По своей актуальности, уровню поставленных и решенных задач, объёму и качеству экспериментальных данных, новизне, значимости полученных научных

результатов и их обоснованности диссертационная работа Бубенщикова В.Б. полностью соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, установленным в п. 9 Постановления правительства РФ "О порядке присуждения ученых степеней" от 24.09.2013 N 842 в ред. от 25.01.2024 (вместе с "Положением о присуждении ученых степеней"), и является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи разработки способа получения растворов циркония-89 медицинского качества, имеющей важное значение для развития радиохимии и ядерной медицины, а ее автор, Бубенщиков Виктор Борисович, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.13 – Радиохимия

Официальный оппонент:

Казаков Андрей Геннадьевич, кандидат химических наук, старший научный сотрудник лаборатории радиохимии ФБГУН Ордена Ленина и Ордена Октябрьской Революции Институт геохимии и аналитической химии им. В.И. Вернадского Российской академии наук (ГЕОХИ РАН), специальность 02.00.14 – Радиохимия.

Почтовый адрес: г. Москва, ул. Косыгина, д. 19, 119991.

Телефон: +7(915)221-89-26 , e-mail: adeptak92@mail.ru

Я, Казаков Андрей Геннадьевич, даю согласие на включение своих персональных данных в документы, связанные с работой диссертационного совета, и их дальнейшую обработку.

Дата 12.02.2024

Подпись Казакова А.Г. удостоверяю

*Зав. канцелярией
ГЕОХИ РАН Семенов*



Сведения об официальном оппоненте

Я, Казаков Андрей Геннадьевич, согласен быть официальным оппонентом Бубенщикова Виктора Борисовича по кандидатской диссертации на тему «Получение высокочистых препаратов ^{89}Zr , пригодных для использования в радионуклидной диагностике» по специальности 1.4.13 – Радиохимия.

О себе сообщаю:

Учёная степень: кандидат химических наук;

Шифр и наименование специальности: 02.00.14 – Радиохимия;

Учёное звание: нет;

Должность: старший научный сотрудник;

Место и адрес работы: 119991, г. Москва, ул. Косыгина, д. 19, ФБГУН Ордена Ленина и Ордена Октябрьской Революции Институт геохимии и аналитической химии им. В.И. Вернадского Российской академии наук (ГЕОХИ РАН), лаборатория радиохимии;

Телефон: +7(915)221-89-26;

Адрес электронной почты: adeptak92@mail.ru.

Научные работы по специальности диссертации:

1. **Kazakov A.G.**, Aliev R.A., Bodrov A.Y., Priselkova A.B., Kalmykov S.N. Separation of radioisotopes of terbium from a europium target irradiated by 27 MeV α -particles // Radiochimica Acta 2018, vol. 106, no. 2, pp.135–140. doi: 10.1515/ract-2017-2777.
2. **Kazakov A.G.**, Aliev R.A., Ostapenko V.S., Priselkova A.B., Kalmykov S.N. Separation of ^{89}Zr from irradiated yttrium targets by extraction chromatography // J Radioanal Nucl Chem 2018, vol. 317, no. 1, pp.605–611. doi: 10.1007/s10967-018-5888-z.
3. **Kazakov A.G.**, Belyshev S.S., Ekatoва T.Y., Khankin V.V., Kuznetsov A.A., Aliev R.A. Production of ^{177}Lu by hafnium irradiation using 55-MeV bremsstrahlung photons // J Radioanal Nucl Chem 2018, vol. 317, no. 3, pp.1469–1476. doi: 10.1007/s10967-018-6036-5.
4. Aliev R.A., Belyshev S.S., Kuznetsov A.A., Dzhilavyan L.Z., Khankin V.V., Aleshin G.Y., **Kazakov A.G.**, Priselkova A.B., Kalmykov S.N., Ishkhanov B.S. Photonuclear production and radiochemical separation of medically relevant radionuclides: ^{67}Cu . // J Radioanal Nucl Chem 2019, vol. 321, no. 1, pp. 125–132, doi: 10.1007/s10967-019-06576-9.
5. Teterin Y.A., **Kazakov A.G.**, Teterin A.Y., Severin A.V., Dvorak S.V., Maslakov K.I., Ivanov K.E. The study of Zr adsorption on nanodispersed hydroxyapatite: X-ray photoelectron study. // J Radioanal Nucl Chem 2019, vol. 321, no. 1, pp. 341–347. doi: 10.1007/s10967-019-06586-7.

6. Ekatova T. Y., **Kazakov A.G.** Extraction-chromatographic behavior of Zr(IV) and Hf(IV) on TRU and LN resins in mixtures of HNO₃ and HF. // J Radioanal Nucl Chem 2019, vol. 321, no. 2, pp. 557–563, doi: 10.1007/s10967-019-06601-x.
7. **Kazakov A.G.**, Ivanov I.A., Orlova M.A., Priselkova A.B., Aliev R.A., Aleshin G.Y., Trofimova T.P., Kalmykov S.N. A new method for separation of ⁹⁷Ru from irradiated by α -particles molybdenum for nuclear medicine // Russ Chem Bull 2020, 69, pp.615–619. doi: 10.1007/s11172-020-2807-6.
8. **Kazakov A.G.**, Garashchenko B.L., Yakovlev R.Y., Vinokurov S.E., Kalmykov S.N., Myasoedov B.F. An experimental study of sorption/desorption of selected radionuclides on carbon nanomaterials: a quest for possible applications in future nuclear medicine // Diamond and Related Materials 2020, vol. 104, № 107752, doi: 10.1016/j.diamond.2020.107752.
9. **Kazakov A.G.**, Severin A.V. Sorption of ⁸⁹Zr on hydroxyapatite nanoparticles as carriers for nuclear medicine. // J Radioanal Nucl Chem, vol. 325, no. 1, pp. 199–205, Jul. 2020, doi: 10.1007/s10967-020-07192-8.
10. **Kazakov A.G.**, Garashchenko B.L., Ivanova M.K., Vinokurov S.E., Myasoedov B.F. Carbon nanomaterials for sorption of ⁶⁸Ga for potential using in positron emission tomography // Nanomaterials 2020, vol. 10, no. 6, p.1090. doi: 10.3390/nano10061090.
11. **Kazakov A.G.**, Garashchenko B.L., Yakovlev R.Y., Vinokurov S.E., Kalmykov S.N., Myasoedov B.F. Generator of actinium-228 and a study of the sorption of actinium by carbon nanomaterials // Radiochemistry 2020, 62, pp.592–598. doi:10.1134/S106636222005005.
12. **Kazakov A.G.**, Garashchenko B.L., Yakovlev R.Y., Vinokurov S.E., Myasoedov B.F. Study of technetium sorption behavior on nanodiamonds using ^{99,99m}Tc isotopes // Radiochemistry 2020, 62, pp.752–758. doi: 10.1134/S1066362220060077.
13. **Kazakov A.G.**, Ekatova T.Y., Babenya J.S. Photonuclear production of medical radiometals: a review of experimental studies // Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry 2021, vol. 328, pp.493–505. doi: 10.1007/s10967-021-07683-2.
14. **Казиков А.Г.**, Бабеня Ю. С., Иванова М. К., Винокуров С. Е., Мясоедов Б.Ф. Изучение сорбции ⁹⁰Y наноалмазами как потенциальными носителями в составе радиофармпрепаратов. // Радиохимия 2022, Т. 64, № 1, С. 1–5.
15. Babenya J.S., **Kazakov A.G.**, Ekatova T.Y., Yakovlev R.Y. The dependence of ⁹⁰Y sorption on nanodiamonds on sizes of their aggregates in water solutions // J Radioanal Nucl Chem 2021, vol. 329, no. 2, pp. 1027–1031. doi: 10.1007/s10967-021-07808-7.
16. **Kazakov A.G.** Terbium Isotopes in Nuclear Medicine: Production, Recovery, and Application // Radiochemistry 2022, vol. 64, no. 2, pp.103–119. DOI: 10.1134/S1066362222020011

17. **Kazakov A.G.**, Babenya J.S., Ekatoва T.Y., Belyshev S.S., Khankin V.V., Kuznetsov A.A., Vinokurov S.E., Myasoedov B.F. Yields of photo-proton reactions on nuclei of nickel and separation of cobalt isotopes from irradiated targets // *Molecules* 2022, vol. 27, no. 5, p.1524. doi: 10.3390/molecules27051524.
18. **Kazakov A.G.**, Ekatoва T.Y., Babenya J.S., Belyshev S.S., Khankin V.V., Kuznetsov A.A., Vinokurov S.E., Myasoedov B.F. Recovery of ^{177}Lu from Irradiated HfO_2 Targets for Nuclear Medicine Purposes // *Molecules* 2022, vol. 27, no. 10, p.3179. doi: 10.3390/molecules27103179.
19. **Kazakov A.G.**, Babenya J.S., Ekatoва T.Y., Belyshev S.S., Khankin V.V., Albaghdadi O., Kuznetsov A.A., Dovhyi I.I., Bezhin N.A., Tananaev I.G. Photonuclear alchemy: obtaining medical isotopes of gold from mercury irradiated on electron accelerators // *Molecules* 2022, vol. 27, no. 17, p.5532. doi: 10.3390/molecules27175532.
20. **Казаков А.Г.**, Бабеня Ю.С., Екатова Т.Ю., Хворостинин Е.Ю., Бельшев С.С., Кузнецов А.А., Ханкин В.В., Винокуров С.Е., Мясоедов Б.Ф. Получение ^{105}Rh с использованием ускорителей электронов и его выделение из облучённых мишеней. // *Радиохимия* 2024, в печати.
21. **Казаков А.Г.**, Бабеня Ю.С., Екатова Т.Ю., Винокуров С.Е., Ушаков И.А., Зукау В.В., Стасюк Е.С., Нестеров Е.А., Садкин В.Л., Рогов А.С., Мясоедов Б.Ф. Наноалмазы как носители лютеция-177 для ядерной медицины. // *Радиохимия* 2024, в печати.
22. **Казаков А.Г.**, Бабеня Ю.С., Екатова Т.Ю., Винокуров С.Е., Ушаков И.А., Зукау В.В., Стасюк Е.С., Нестеров Е.А., Садкин В.Л., Рогов А.С., Мясоедов Б.Ф. Влияние размеров агрегатов наноалмазов в их суспензиях на эффективность сорбции изотопов ^{90}Y и ^{177}Lu для их последующего использования в ядерной медицине. // *Радиохимия* 2024, в печати.
23. **Казаков А.Г.**, Екатова Т.Ю., Винокуров С.Е., Ушаков И.А., Зукау В.В., Стасюк Е.С., Нестеров Е.А., Садкин В.Л., Рогов А.С., Мясоедов Б.Ф. Получение конъюгатов наноалмазов с изотопами скандия для использования в ядерной медицине. // *Радиохимия* 2024, в печати.

Согласен на размещение сведений в сети «Интернет» на сайте ГЕОХИ РАН.

Дата 12.02.2024

Подпись: _____

