

Акционерное общество
«Государственный научный центр –
Научно-исследовательский институт
атомных реакторов»
(АО «ГНЦ НИИАР»)

г. Димитровград-10, Ульяновская обл., Россия, 433510
Тел.: (84235) 3-27-27, факс: (84235) 3-58-59
Телетайп: Димитровград Ульяновской ЧАЙКА
E-mail: niiar@niiar.ru, <http://www.niiar.ru>
ОКПО 20553876, ОГРН 1087302001797
ИНН/КПП 7302040242/730201001

28.05.2015 № 64-86/4906
На № _____ от _____

Ученому секретарю
диссертационного Совета
Д 501.001.42,
кандидату химических наук
Северину А.В.

Московский государственный университет
имени М.В. Ломоносова,
кафедра радиохимии,
Ленинские горы, д. 1, стр. 10
г. Москва,
119991

О направлении отзыва на
автореферат диссертации

Уважаемый Александр Валерьевич!

Направляю Вам отзыв на автореферат диссертационной работы ЛАРЕНКОВА АНТОНА АЛЕКСЕЕВИЧА «Получение препаратов ^{68}Ga высокой химической и радиохимической чистоты для позитронно-эмиссионной томографии», представленной на соискание учёной степени кандидата химических наук по специальности 02.00.14 «Радиохимия», подготовленный директором (начальником) отделения радионуклидных источников и препаратов, к.х.н., Кузнецовым Ростиславом Александровичем.

Приложение: отзыв на автореферат на 4 л. в 2 экз.

Ученый секретарь



Ю.А. Валиков

Ю. А. Валиков
(84235)65386

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации

ЛАРЕНКОВА АНТОНА АЛЕКСЕЕВИЧА

«Получение препаратов ^{68}Ga высокой химической и радиохимической чистоты для позитронно-эмиссионной томографии»,

представленной на соискание учёной степени кандидата химических наук по специальности 02.00.14 «Радиохимия».

Работа Ларенкова А.А. посвящена одному из наиболее актуальных и активно развивающихся на сегодняшний день направлений радиохимии – созданию соединений с инкорпорированными радионуклидами, которые могут быть использованы в высокотехнологичных процедурах ядерной медицины, в частности, в позитронно-эмиссионной томографии для диагностики разнообразных физиологических процессов и заболеваний. Одним из наиболее перспективных направлений развития позитронно-эмиссионной томографии – активное расширение использования в клинической практике радионуклидных генераторов, в частности – $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ генератора.

Методики синтеза РФП на основе галлия-68 требуют специальной подготовки элюата, задача которой – обеспечение высокой химической чистоты и объемной активности галлия-68 в растворе. Выполнение этих условий обеспечивает надлежащее качество синтезируемых РФП, а именно – высокую радиохимическую чистоту и удельную (молярную) активность синтезируемых соединений.

Известные способы подготовки элюата галлия-68 основаны на сорбционном способе концентрирования и очистки растворов ^{68}Ga от примесей. А.А. Ларенковым выбран нетривиальный подход использования смешанных сред, содержащих органические растворители. Это, с одной стороны, позволило повысить эффективность «стандартных» методов анионного и катионного обмена, а с другой стороны – обеспечить совместимость получаемого концентрата ^{68}Ga с существующими наборами для синтеза РФП. Разработанные способы концентрирования и очистки отличаются экспрессностью, просты для применения в условиях клиники и успешно апробированы в синтезе нескольких радиофармпрепаратов для ПЭТ в период их доклинических испытаний.

Один из наиболее интересных научных результатов работы основан на том, что классические приёмы исследования закономерностей поведения радионуклидов в растворе (в частности - изучение зависимости коэффициентов распределения радионуклида от концентрации реагентов), сопровождались исследованиями с использованием современных методов физико-химических исследований (ЯМР- и XANES/EXAFS-спектроскопия). Предложенная автором на основании «традиционного» эксперимента феноменологическая модель механизма влияния органического

растворителя на поведение комплексных ионов галлия, была на качественном уровне подтверждена исследованиями околопороговой тонкой структуры (XANES) и протяженной тонкой структуры рентгеновских спектров поглощения (EXAFS) позволили установить состав ионов галлия в растворах и объяснить механизм влияния органического растворителя на состав изучаемых ионов. В работе впервые показано, что в присутствии органического растворителя переход октаэдрического катиона $[\text{Ga}(\text{H}_2\text{O})_6]^{3+}$ в тетраэдрический анион $[\text{GaCl}_4]^-$ возможен в слабокислых средах. Полученные результаты могут быть использованы для разработки количественной модели эффекта органического растворителя.

С практической точки зрения полученный результат важен, поскольку использование слабокислых растворов, имеющих низкую коррозионную активность, облегчает выбор конструкционных материалов для модулей синтеза РФП и уменьшает уровень загрязнения растворов примесями, влияющими на поведение галлия в процессах комплексообразования.

Стоит отметить важность работы не только с точки радиохимии, но и с позиции клинической практики. Разработанная технология позволяет реализовать технологии ПЭТ в учреждениях, не оснащенных циклотронным комплексом и радиохимической лабораторией для осуществления процедуры синтеза РФП. Это делает ПЭТ-диагностику доступной даже для «стандартных» отделений радионуклидной диагностики и, как следствие, для широкого круга больных по всей России. В частности, возможно организовать адекватную диагностику и последующее лечение больных с нейроэндокринными опухолями (достойной альтернативы РФП с ^{68}Ga в мире пока не существует), опухолями симпатoadренальной системы (феохромацитомы, параганглиома, нейробластома и др.), медулярным раком щитовидной железы, мелкоклеточным раком лёгких и многими другими.

Автореферат диссертации оформлен в соответствии с существующими требованиями и позволяет сделать заключение как о работе в целом, так и об отдельных ее этапах; материал в автореферате изложен ясным и понятным языком. Результаты экспериментов достаточно наглядно продемонстрированы соответствующим графическим материалом и таблицами.

Выводы и положения, выносимые на защиту, в полной мере соответствуют полученным результатам. По основным материалам диссертации опубликовано 15 печатных работ, в том числе 2 статьи в журналах, рекомендуемых ВАК, 11 тезисов докладов в сборниках российских и международных конференций и 2 патента РФ, что подтверждает новизну полученных результатов.

К недостаткам рассмотренного автореферата можно отнести следующее:

1. Неудачные формулировки и частое использование жаргонных выражений. Например: «серьезное влияние присутствия Fe^{3+} , Cu^{2+} и Zn^{2+} » (стр.8, 2 абзац сверху), «облегчается образование кулоновских взаимодействий» (стр. 11, 2 абзац снизу), «коэффициент распределения начинает падать» (там же), и др.
2. Не понятно, какой смысл автор вкладывает в термин «неизотопные носители» (стр.15, второй абзац снизу). Можно предположить, что речь идет о примесях металлов Cr^{3+} , Cu^{2+} , Zn^{2+} , In^{3+} и др. (там же). Однако эти примеси не являются носителями галлия. Скорее, они выступают как конкуренты при образовании комплексов с БХА.
3. Исследование динамики сорбции и оценка параметров процесса концентрирования и очистки галлия (судя по данным автореферата) выполнено для колонок, содержащих 20 и 40 мг анионита и катионита. И на основании полученных результатов автор считает навеску анионита 20 мг оптимальной для выделения галлия (стр.16). Вместе с тем, данное заключение сделано не обоснованно, поскольку не был сформулирован критерий оптимизации, да и оптимизационный эксперимент, по сути, не проводился. Просто сравнивалась эффективность колонок различного размера, на основании чего можно было сделать вывод о том, что применение колонки с 20 мг смолы предпочтительно.
4. В автореферате не описаны источники примесей в элюате (растворы, сорбент, оборудование?), поэтому автор, по сути, описывает процедуру концентрирования галлия, и констатирует, что предложенный способ обеспечивает требуемую эффективность очистки от примесей, лишь подтверждая это утверждение результатами, приведенными в табл.5 (стр.18). Было бы уместно определить исходный уровень загрязнения раствора и обосновать требуемый уровень очистки (возможно – с точки зрения обеспечения РХЧ синтезируемых конъюгатов).
5. В таблице 6 указано, что проведено 50 синтезов РФП с использованием DOTA-TATE, а в абзаце после таблицы – 30 (стр.19).
6. Описывая разработку автоматизированной системы синтеза, автор не приводит параметров используемых сорбционных колонок, поэтому непонятна связь между результатами, полученными в этом и предыдущих разделах.

Считаю, что необходимо отметить комплексность подхода, примененного автором к решению задачи разработки технологии получения РФП на основе ^{68}Ga , который требует выполнения большого объема теоретических и экспериментальных исследований. Вероятно, именно необходимость обобщения и форматирования в регламентируемый

объем автореферата большого объема полученных данных привела к перечисленным выше замечаниям, которые никоим образом не меняют общего положительного впечатления о работе.

Работа Ларенкова А.А. «Получение препаратов ^{68}Ga высокой химической и радиохимической чистоты для позитронно-эмиссионной томографии» является законченным научным исследованием и по актуальности, новизне, научно-практической значимости и достоверности результатов соответствует требованиям ВАК по "Положению о присуждении учёных степеней", утверждённому постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. N 842, предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата наук. Ларенков А.А. заслуживает присуждения искомой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.14 «Радиохимия».

Кузнецов Ростислав Александрович

Начальник (директор) отделения
радионуклидных источников и препаратов
АО «ГНЦ НИИАР», к.х.н.

R-Kuznetsov@niiar.ru

+7 (84235)65506

Подпись Кузнецова Р.А. заверяю
Учёный секретарь



Ю.А. Валиков