

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 02.1.003.03, СОЗДАННОГО НА
БАЗЕ НАЦИОНАЛЬНОГО ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОГО ЦЕНТРА «КУРЧАТОВСКИЙ
ИНСТИТУТ» (ПРИНАДЛЕЖНОСТЬ – ПРАВИТЕЛЬСТВО РФ), ПО
ДИССЕРТАЦИИ ФУРКИНОЙ ЕКАТЕРИНЫ БОРИСОВНЫ «ПОЛУЧЕНИЕ
РАДИОНУКЛИДОВ МЕДИЦИНСКОГО НАЗНАЧЕНИЯ ^{186}Re И ^{161}Tb » НА
СОИСКАНИЕ УЧЁНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА ХИМИЧЕСКИХ НАУК
аттестационное дело № _____
решение диссертационного совета от 09.10.2024, № 7

О присуждении ФУРКИНОЙ Екатерине Борисовне, гражданке РФ, учёной степени кандидата химических наук.

Диссертация «Получение радионуклидов медицинского назначения ^{186}Re и ^{161}Tb » по специальности 1.4.1. Неорганическая химия и 1.4.13. Радиохимия принята к защите 27.06.2024, протокол № 5, диссертационным советом 02.1.003.03, созданным на базе Национального исследовательского центра «Курчатовский институт» (НИЦ «Курчатовский институт»), 123182 г. Москва, пл. Академика Курчатова, д. 1 (утвержден Приказом Минобрнауки России № 105/нк от 11.04.2012).

Соискатель Фуркина Екатерина Борисовна, дата рождения: 21 июля 1995 года.

В 2018 г. Фуркина Е.Б. окончила Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова» (МГУ имени М.В. Ломоносова) по специальности 04.05.01 Фундаментальная и прикладная химия с присвоением квалификации «Химик. Преподаватель химии». Диплом специалиста ААК № 1605107 выдан 30 июня 2018 г.

С 2018 по 2024 год Фуркина Е.Б. обучалась в аспирантуре химического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова по направлению «Химические науки» и направленности «Радиохимия». Кандидатские экзамены сданы в аспирантуре МГУ по дисциплинам «Английский язык» (отлично), «История и философия науки» (отлично) и «Радиохимия» (отлично). С 1 апреля 2024 г. по 27 апреля 2024 г. Фуркина Е.Б. была прикреплена к НИЦ «Курчатовский институт» для сдачи кандидатского экзамена в качестве соискателя. Экзамен «Неорганическая химия» сдан на оценку «отлично».

Диссертационная работа Фуркиной Е.Б. «Получение радионуклидов медицинского назначения ^{186}Re и ^{161}Tb » по специальности 1.4.1. Неорганическая химия, 1.4.13. Радиохимия выполнена в Лаборатории радионуклидов и

радиофармпрепаратов Курчатовского комплекса нано-, био-, инфо-, когно-, социо-природоподобных технологий (КК НБИКС-пт) НИЦ «Курчатовский институт».

В период работы над диссертацией и по настоящее время Фуркина Е.Б. работала в должностях специалиста и младшего научного сотрудника в лаборатории радионуклидов и радиофармпрепаратов КК НБИКС-пт.

Научный руководитель: Алиев Рамиз Автандилович, кандидат химических наук по специальности 02.00.14 Радиохимия, начальник лаборатории радионуклидов и радиофармпрепаратов КК НБИКС-пт НИЦ «Курчатовский институт», г. Москва.

Официальные оппоненты:

- Трошкина Ирина Дмитриевна – доктор технических наук, профессор кафедры технологии редких элементов и наноматериалов на их основе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева», г. Москва;

- Ларенков Антон Алексеевич – кандидат химических наук, заведующий отделом радиационных технологий медицинского назначения федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства России, г. Москва;

дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация:

Международная межправительственная организация «Объединенный институт ядерных исследований», г. Дубна, в своем положительном заключении, подписанном начальником Центра прикладной физики Лаборатории ядерных реакций им. Г.Н. Флёрова (ЛЯР) ОИЯИ, доктором химических наук Апелем П.Ю., и утверждённом вице-директором ОИЯИ, доктором физико-математических наук, профессором Дмитриевым С.Н., указала, что представленная диссертационная работа является актуальной, так как направлена на разработку оптимальных методов получения и выделения перспективных радионуклидов для ядерной медицины.

Из наиболее важных научных результатов и достижений, обуславливающих научную новизну диссертационной работы, в отзыве ведущей организации отмечается получение новых данных о сорбционных свойствах исследуемых радионуклидов и мишенных элементов на ряде экстракционно-хроматографических сорбентов, разработка новых методик выделения ^{186}Re из вольфрамовых мишеней

и ^{161}Tb – из гадолиниевых и исследование комплексообразования ^{161}Tb с новыми конъюгатами на основе хелатора DOTA и лигандов, направленных на простатический специфический мембранный антиген, а также изучение стабильности полученных комплексов в различных средах.

В конце отзыва ведущей организации сделано заключение: «Диссертационная работа Фуркиной Екатерины Борисовны на тему «Получение радионуклидов медицинского назначения ^{186}Re и ^{161}Tb » является законченным научным исследованием, выполненным на высоком современном научном уровне и имеющим научно-практическое значение. Диссертация соответствует паспортам специальностей 1.4.1. – Неорганическая химия, 1.4.13 – Радиохимия и полностью отвечает требованиям «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 года. Автор работы, Фуркина Екатерина Борисовна, безусловно, достойна присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальностям 1.4.1. – Неорганическая химия, 1.4.13 – Радиохимия.»

Соискатель имеет 10 публикаций по теме диссертации, в том числе 3 статьи в ведущих рецензируемых изданиях, индексируемых WoS, Scopus и в действующем Перечне ВАК, а также один патент:

1. Алиев Р.А., Кормазева Е.С., **Фуркина Е.Б.**, Моисеева А.Н., Загрядский В.А. Радиоизотопы рения – получение, свойства и направленная доставка с помощью наноструктур // Российские нанотехнологии, 2020, т. 15, с. 428–436. DOI: 10.1134/S1995078020040023

2. **Furkina E.B.**, Moiseeva A.N., Aliev R.A., Zagryadskiy V.A., Makoveeva K.A., Novikov V.I., Unezhev V.N. Chromatographic separation of rhenium radioisotopes from irradiated tungsten cyclotron target // Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry. — 2022. — Vol. 331. — Pp. 4563–4568.

3. **Фуркина Е.Б.**, Курочкин А.В., Алиев Р.А., Загрядский В.А., Маламут Т.Ю., Новиков В.И., Унежев В.Н. Лабораторная установка для хроматографического выделения ^{186}Re без носителя из облученных мишеней из вольфрама // Приборы и техника эксперимента — 2023. — № 3. — с.117-120.

4. Патент N 2803641C1 Российская Федерация, МПК G21G 1/10 (2006.01). Способ получения радиоизотопа тербий-161: N 2022134247: заявл. 26.12.2022: опубликовано 19.09.2023 / Алиев Р.А., Загрядский В.А., Коневега А.Л., Курочкин А.В., Макоеева К.А., Моисеева А.Н., **Фуркина Е.Б.**

По своему содержанию все опубликованные работы посвящены определению и изучению методов получения ^{186}Re и ^{161}Tb , а также оптимизации методов выделения целевых радионуклидов из облученных мишеней.

На автореферат поступило 4 отзыва. Все отзывы положительные.

1. Отзыв из МГУ имени М.В. Ломоносова, г. Москва, подписан Гуком Д.А., кандидатом химических наук, научным сотрудником НИЛ биологически активных органических соединений химического факультета. Замечаний не содержит.

2. Отзыв из Научно-образовательного медицинского центра ядерной медицины НИЦ «Курчатовский институт», г. Москва, подписан Завестовской И.Н., руководителем центра, доктором физико-математических наук, старшим научным сотрудником РАН. Замечаний не содержит.

3. Отзыв из Университета МГУ-ППИ в Шэньчжэне, г. Шэньчжэнь, подписан Васильевым А.Н., кандидатом химических наук, заместителем декана факультета наук о материалах. Содержит замечания:

- Каким образом проводился контроль качества комплексов тербия с конъюгатами, как определялась полнота протекания реакции? В тексте диссертации указано, что использовали метод ТСХ, но отсутствуют какие-либо пояснения;

- Проводили ли очистку полученного комплекса от избытка конъюгата перед исследованием стабильности в присутствии конкурирующих с тербием ионов, если да, то каким образом?

4. Отзыв из НИЦ «Курчатовский институт», г. Москва, подписан Коковым К.В., кандидатом химических наук, старшим научным сотрудником Курчатовского комплекса физико-химических технологий. Содержит замечание:

- Соискатель неоднократно подчеркивает, что получаемые радионуклиды могут служить в качестве терапевтических с одновременным (в перспективе) анализом распределения в организме через ОФЭКТ. К этому утверждению следовало бы добавить сведения о средней и максимальной энергии бета-частиц, испускаемых при распаде радионуклидов, и сравнить их с таковыми для, например, наиболее применяемого бета-эмиттера лютеция-177. Также, не менее важно было бы обозначить энергетические пики гамма-линий при распаде рения и тербия, поскольку оптимальная регистрация гамма-квантов в ОФЭКТ-камере на практике возможна только в узком диапазоне от 100 до 200 кэВ, в некоторых случаях до 300 кэВ.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается тем, что:

- Трошкина И.Д., доктор технических наук, профессор кафедры технологии редких элементов и наноматериалов на их основе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева», г. Москва, является известным специалистом в области химии редкоземельных элементов и рения;

- Ларенков Антон Алексеевич – кандидат химических наук, заведующий отделом радиационных технологий медицинского назначения федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства России, г. Москва, является одним из ведущих российских специалистов мирового уровня в области изучения методов выделения радионуклидов для их применения в области ядерной медицины, а также разработки новых радиофармацевтических лекарственных препаратов на их основе.

- Ведущая организация Международная межправительственная организация «Объединенный институт ядерных исследований», г. Дубна, является ведущим научно-исследовательским институтом в России в области производства радионуклидов циклотронным методом и их выделения из облученных мишеней.

На заседание диссертационного совета дополнительно введены четыре доктора наук по специальности 1.4.13. Радиохимия:

1. Борисова Наталья Евгеньевна, доктор химических наук, ведущий научный сотрудник кафедры радиохимии химического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова.

2. Орлова Марина Алексеевна, доктор химических наук, ведущий научный сотрудник кафедры радиохимии химического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова.

3. Чернышева Мария Григорьевна, доктор химических наук, доцент, доцент кафедры радиохимии химического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова.

4. Герман Константин Эдуардович, доктор химических наук, заведующий лабораторией химии технеция Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт физической химии и электрохимии им. А.Н. Фрумкина Российской академии наук.

Все дополнительно введенные в состав совета доктора наук соответствуют требованиям, предъявляемым к членам диссертационного совета.

Диссертационный совет на основании выполненных соискателем исследований отмечает, что:

- Исследование сорбционных свойств смолы TEVA по отношению к вольфраму и рению позволило создать автоматизированную экстракционно-хроматографическую методику выделения ^{186}Re из вольфрамовых мишеней с выходом более 97%. Мишенный вольфрам регенерирован с выходом 89%;

- Разработан и апробирован метод получения ^{161}Tb , основанный на последовательном экстракционно-хроматографическом разделении и последующем концентрировании на сорбентах DGA, LN и Prefilter из облученных нейтронами ^{160}Gd мишеней с выходом тербия более 95%;

- Синтезировано 5 комплексов ^{161}Tb с конъюгатами на основе DOTA и высокоселективных ПСМА-лигандов. Исследована устойчивость полученных комплексов в изотоническом растворе, растворах биогенных катионов и фетальной телячьей сыворотке.

Установлено, что:

1) Нарработку ^{186}Re необходимо осуществлять путем облучения мишеней из обогащенного ^{186}W дейтронами энергией не более 17,6 МэВ. Разделение макроколичеств вольфрама и микроколичеств рения можно провести в щелочной среде на сорбенте TEVA, а элюирование рения необходимо проводить растворами азотной кислоты концентрацией 4 М и более. Химический выход рения в процессе разделения превышает 97%. Мишенный обогащенный вольфрам можно регенерировать с выходом 89,5%;

2) Наличие макроколичеств гадолиния существенно влияет на сорбцию тербия. Возможно разделить микроколичества тербия и макроколичества гадолиния на сорбенте LN. Предложен метод получения ^{161}Tb , основанный на последовательном экстракционно-хроматографическом выделении на сорбентах DGA, LN и Prefilter из облученных нейтронами ^{160}Gd мишеней, позволяющий получить ^{161}Tb с выходом более 95%, метод апробирован на мишени массой 12 мг, выделено 500 МБк ^{161}Tb ;

3) Определены оптимальные условия синтеза комплексов ^{161}Tb с конъюгатами на основе DOTA и высокоселективных ПСМА-лигандов. Синтезированы 5 комплексов ^{161}Tb с разными конъюгатами, исследована их стабильность в различных физиологических средах.

Теоретическая значимость диссертации заключается в получении новых данных о сорбции вольфрама и рения на сорбенте TEVA на основе четвертичного

амин и о сорбции гадолиния и тербия на сорбенте LN на основе ди-2-этилгексилфосфорной кислоты в присутствии макроколичеств гадолиния. Разработаны оригинальные методики выделения микроколичеств рения из макроколичеств вольфрама и микроколичеств тербия из макроколичеств гадолиния. Проведено исследование комплексообразования ^{161}Tb с конъюгатами на основе хелатирующего агента DOTA и высокоселективных лигандов, направленных на ПСМА, исследована стабильность полученных комплексов в физиологическом растворе, среде биогенных катионов и фетальной телячьей сыворотке.

Практическая значимость диссертации заключается в том, что разработанная методика выделения ^{186}Re и полуавтоматическая установка на её основе могут быть использованы для получения ^{186}Re для доклинических исследований, а также могут быть масштабированы для промышленного производства. На основании методики создан лабораторно-технологический регламент. Кроме того, впервые в России были получены пробные партии ^{161}Tb и использованы для проведения доклинических исследований, а разработанная методика получения ^{161}Tb может быть масштабирована для промышленного производства. На основании методики разработан технологический регламент. Наконец, полученные комплексы ^{161}Tb могут быть исследованы в качестве потенциальных таргетных препаратов, направленных на терапию рака простаты.

Достоверность результатов и выводов определяется воспроизводимостью и сходимостью полученных результатов и обеспечена использованием современных расчетных и инструментальных методов исследования. Для калибровки оборудования использовали стандартные образцы. Для анализа данных использовали современные методы статистической обработки. Достоверность подтверждена оценкой международных экспертов при рецензировании публикаций по тематике диссертации.

Личный вклад автора

Все представленные в диссертации результаты получены лично автором или при его непосредственном участии. Автор производил работы по проведению критического обзора литературных данных; изготовлению вольфрамовых и гадолиниевых мишеней; сборке мишенных конструкций для облучения на циклотроне; обработке спектров, полученных при γ -спектрометрии; проведению исследований по сорбционному поведению W, Re, Gd, Tb и расчет коэффициентов удерживания; проводил динамические эксперименты по разделению W и Re, Gd и Tb и концентрированию Gd и Tb; подготовку и апробацию методик выделения Re и Tb; переработку облученных мишеней ^{160}Gd и получение пробных партий ^{161}Tb ;

разрабатывал методику регенерации ^{186}W ; исследовал комплексообразование ^{161}Tb и конъюгатов; проводил эксперименты по определению стабильности комплексов *in vitro* с помощью ТСХ и гамма-спектрометрии. Подготовка к публикации полученных результатов, а также написание текстов научных статей проводилась совместно с соавторами, причем вклад диссертанта был определяющим.

В ходе защиты диссертации были высказаны критические замечания о возможностях масштабирования предложенных методик, терапевтической активности ^{161}Tb в сравнении с ^{177}Lu из-за испускания тербием Оже-электронов при распаде, особенностях методики тонкослойной хроматографии при изучении процесса комплексообразования.

Фуркина Е.Б. ответила на задаваемые ей в ходе заседания вопросы:

Масштабирование производства целевых радионуклидов действительно возможно в рамках предложенных методик. В случае методики с рением всё упирается в возможность наработки рения на циклотроне, обусловленную максимальным током. Большая терапевтическая активность ^{161}Tb в сравнении со ^{177}Lu доказана в нескольких клинических испытаниях, что выражается в существенном продлении срока жизни пациентов. При хроматографическом анализе в качестве элюента использовали раствор 0,1 М цитрата натрия, в котором несвязанный в комплексы тербий доходит до конца полоски, а связанный остается на месте нанесения реакционного раствора. В рамках обработки данных рассчитывали процент активности радионуклида в каждой выделенной зоне. Таким образом получали данные о степени связанности тербия.

Диссертационный совет пришел к выводу, что диссертация Фуркиной Е.Б. «Получение радионуклидов медицинского назначения ^{186}Re и ^{161}Tb », представленная на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.1. Неорганическая химия, 1.4.13. Радиохимия, представляет собой законченную научно-квалификационную работу, которая соответствует критериям, установленным Положением о присуждении ученых степеней, утвержденным Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (в действующей редакции).

На заседании 09 октября 2024 г. диссертационный совет принял решение за разработку новых эффективных методов выделения медицинских радионуклидов ^{186}Re и ^{161}Tb присудить Фуркиной Екатерине Борисовне ученую степень кандидата химических наук по специальности 1.4.1. Неорганическая химия, 1.4.13. Радиохимия.

При проведении тайного электронного голосования диссертационный совет в количестве 21 человек (в том числе присутствовали удаленно 9 человек), из них 7 докторов наук по специальности диссертации 1.4.1. Неорганическая химия и 4 доктора наук по специальности диссертации 1.4.13. Радиохимия, из 28 человек, входящих в состав совета (в том числе введены дополнительно 4 доктора наук по специальности 1.4.13. Радиохимия, полностью удовлетворяющие требованиям, предъявляемым к членам диссертационного совета), проголосовал:

за присуждение учёной степени – 21

против присуждения учёной степени – 0.

не участвовали в голосовании – 0

Заместитель председателя
диссертационного совета,
д.ф.-м.н., доцент

Ученый секретарь
диссертационного совета,
к.ф.-м.н.



К.Е. Приходько

Т.Е. Григорьев

09.10.2024