

Министерство науки и высшего образования Российской Федерации
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ
ИНСТИТУТ ЯДЕРНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК
(ИЯИ РАН)

УДК 539.1, 539.12, 621.384.6, 61

Рег. № 122011100379-1

Рег. №

УТВЕРЖДАЮ
Директор ИЯИ РАН,
профессор РАН

М.В. Либанов

«28» января 2022 г.



О НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ РАБОТЕ

122011100379-1

МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ, ПРИКЛАДНАЯ ЯДЕРНАЯ
ФИЗИКА, РАДИОИЗОТОПНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ, ЯДЕРНАЯ
МЕДИЦИНА, ПРОБЛЕМЫ ЭКОЛОГИЧЕСКОЙ БЕЗОПАСНОСТИ,
ИНФОРМАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ И
ТЕОРЕТИЧЕСКОЙ ФИЗИКЕ

(заключительный за 2021 год)

ФЦП

Руководитель НИР,
Главный научный сотрудник, чл.-корр. РАН

 Л.В. Кравчук
«28» января 2022 г.

Москва 2022 г.

СПИСОК ИСПОЛНИТЕЛЕЙ

Руководитель НИР,
г.н.с., член-корр РАН, д.т.н.


_____ 28.01.2022
подпись, дата

Л.В. Кравчук
(введение, заключение)

Исполнители:
г.н.с., д.х.н.


_____ 28.01.2022
подпись, дата

Б.Л. Жуйков
(разделы 1-4)

г.н.с., д.ф.-м.н.


_____ 28.01.2022
подпись, дата

С.В. Акулиничев
(раздел 5)

н.с., к.ф.-м.н.


_____ 28.01.2022
подпись, дата

А.А. Каспаров
(раздел 6)

с.н.с., к.ф.-м.н.


_____ 28.01.2022
подпись, дата

С.Г. Лебедев
(раздел 7)

с.н.с., к.ф.-м.н.


_____ 28.01.2022
подпись, дата

В.В. Казалов
(раздел 8)

в.н.с., к.ф.-м.н.


_____ 28.01.2022
подпись, дата

С.Ф. Сидоркин
(раздел 9)

РЕФЕРАТ

Отчёт содержит: 133 с., 84 рис., 8 табл., 40 источн.

Ключевые слова: ГЕНЕРАТОР РУБИДИЯ-82, ЭЛЮАТ, ЭЛЮЕНТ, РАДИОФАРМПРЕПАРАТ, ЯДЕРНАЯ МЕДИЦИНА, ТАРГЕТНАЯ ТЕРАПИЯ, ИЗОТОПНЫЕ ГЕНЕРАТОРЫ, АКТИНИЙ-225, ВИСМУТ-213, ТОРИЙ-226, ХРОМАТОГРАФИЯ, КОНФОРМНАЯ ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ, ПРОТОННАЯ ТЕРАПИЯ, БРАХИТЕРАПИЯ, РАДИОАКТИВНЫЕ ИСТОЧНИКИ, ИТТЕРБИЙ, СРЕДСТВО ИНДИВИДУАЛЬНОЙ ЗАЩИТЫ, РАДИАЦИОННО-ЗАЩИТНЫЕ СВОЙСТВА, ИСПЫТАТЕЛЬНЫЙ СТЕНД, ОПРЕДЕЛЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ ЭЛЕМЕНТОВ, ГАММА-ПОГЛОЩЕНИЕ, ХАРАКТЕРИСТИЧЕСКОЕ ИЗЛУЧЕНИЕ, КОМПОЗИЦИОННЫЕ МАТЕРИАЛЫ, НАНОГРАФИТ, ЭЛЕКТРО-МАГНИТНЫЕ СВОЙСТВА, ФОНОННЫЙ РЕЗОНАТОР, НЕЙТРОННЫЕ ДЕТЕКТОРЫ, ФОН ОТ РАДОНА И ДОЧЕРНИХ ПРОДУКТОВ, ВАРИАЦИИ СОДЕРЖАНИЯ РАДОНА В ВОЗДУХЕ, ИМПУЛЬСНАЯ ИОННАЯ ИОНИЗАЦИОННАЯ КАМЕРА, ВЫХОД РАДОНА ИЗ СТЕН ПОМЕЩЕНИЯ, ДОЛГОВРЕМЕННЫЙ МОНИТОРИНГ.

В отчёте представлены результаты фундаментальных и прикладных работ, проведённых по государственному заданию в соответствии с планом научных исследований ИЯИ РАН на 2021 год.

Основные усилия были направлены на решение перечисленных ниже задач.

Задача 1. «Улучшение параметров генератора Rb-82».

В результате НИР улучшены параметры генератора рубидия-82. Впервые установлены требования к содержанию катионов стронция и кальция в радиоактивном сырье и величине его удельной активности, соблюдение которых обеспечивает получение не менее 30 л элюата из генератора (радиофармпрепарата) до проскока радионуклидов стронция, что повышает производительность генератора (количество обследованных пациентов) и уменьшает вероятность несанкционированного попадания радионуклидов стронция в пациента при обследовании. Показано наличие окислительно-восстановительных процессов в генераторе рубидия-82 при контакте сорбента с элюентом.

Задача 2. «Создание эффективных медицинских генераторов Bi-213».

В результате НИР предложен и исследован новый двухколоночный генератор $^{225}\text{Ac}/^{213}\text{Bi}$, предназначенный для использования исходного ^{225}Ac с примесью ^{227}Ac . Концентрирование ^{213}Bi на отдельной колонке позволяет проводить его десорбцию

любым удобным комплексообразователем, включая хелатирование и мечение непосредственно на колонке, что и было продемонстрировано в работе.

Показано, что зависимость процесса возгонки ^{207}Bi от времени и температуры описывается уравнением кинетики первого порядка, а эффективная энергия активации процесса сублимации составила 105 ± 11 кДж/моль. Также получены результаты по смывам осажденного висмута с поверхности ниобия растворами минеральных кислот и хелатором диэтилентриаминпентауксусной кислотой (ДТПА).

Задача 3. «Оптимизация методики выделения Ra-230 из облученной протонами ториевой мишени».

Продолжены исследования по разработке эффективной методики получения Ra-230 из тория, облученного протонами, использования продуктов его распада U-230 и Th-226. Исследованы неорганические и экстракционно-хроматографические сорбенты, которые могут быть использованы для выделения Ra-230 из раствора облученной ториевой мишени.

Задача 4. «Разработка радиоиммуноконъюгата Th-226-DTPA-Nimotuzumab для лечения опухолей эпителиального происхождения».

Подтвержден факт специфичности $[^{234}\text{Th}]\text{Th-DTPA-Nimotuzumab}$ к рецепторам EGFR, и, следовательно, отсутствие изменения аффинности после конъюгации с бифункциональным лигандом и получения меченного торием соединения.

Полученные результаты могут быть использованы для коммерческого производства медицинских альфа-эмиттеров для ядерной терапии и получению радиофармацевтических лекарственных препаратов на их основе.

Задача 5. Исследования на пучках протонов линейного ускорителя ИЯИ РАН.

Представлены результаты фундаментальных и прикладных работ, проведенных по государственному заданию в соответствии с планом научных исследований ИЯИ РАН на 2021 год. Основными задачами работы по проекту в отчетном году были разработка и апробация новых методов повышения конформности и эффективности протонной и лучевой терапии и фотодинамической терапии. Результат достигается в первом случае за счет уникальных характеристик ускорителя протонов ИЯИ РАН и за счет использования устройств для формирования дозовых распределений методом пассивного рассеяния протонов.

Задача 6. Работы по протонной терапии.

Ускоритель позволяет подвести канцерцидную дозу в 10-50 Гр к мишени за 100 мкс, что является рекордным показателем в мире. Предварительно были проведены расчеты по Монте-Карло формирующих устройств, их изготовление и испытание на реальной и уникальной протонной лучевой установке ИЯИ РАН. В отчетном году были предложены,

реализованы и испытаны новые методы детектирования и мониторинга мощных пучков протонов с использованием черенковского излучения вторичных дельта-электронов. Была разработана и опробована новая методика автоматизированной дозиметрии с использованием программируемой обработки радиохромных пленок.

Задача 7. Исследование сочетанной фотодинамической и лучевой терапии.

Дополнительным направлением исследований стало исследование возможности применения сочетанной лучевой и фотодинамической терапии. Степень внедрения разработки - ведутся работы по подготовке и оформлению патентов. Проведенные эксперименты показали усиление апоптоза облученных опухолевых клеток при сочетанном воздействии фотодинамической и лучевой терапии.

Задача 8. «Разработка методов измерения радиационно-защитных свойств композитного материала в режиме программного управления для повышения эффективности радиационно-защитной одежды».

Проект посвящен изучению радиационно-защитных и радиологических свойств металл-органических композитных материалов для совершенствования средств индивидуальной радиационной защиты в ядерной энергетике и повышения эффективности нанокompозитных препаратов в ядерной медицине.

Цель работы – разработка новых методик и систем для решения следующих задач:

- измерение радиационно-защитных свойств композитных материалов с помощью спектрометрического и радиометрического узлов испытательного стенда в автоматизированном режиме с использованием стандартных источников гамма и бета излучения;
- исследование вторичного рентгеновского излучения композитного материала для уменьшения дозы облучения персонала в радиационно-защитной одежде.

В результате НИР были разработаны новые методы измерения коэффициентов ослабления металл-органическим композитным материалом гамма и бета излучений от стандартных источников кобальт-57 и стронций-90 с помощью гамма спектрометра СКС-07П-Г41 и бета радиометра МКС-01Р в режиме управления и непрерывного контроля программными модулями SBS-75 и Raspberry Pi. Это повышает надёжность средств индивидуальной радиационной защиты.

Впервые определен вклад вторичного рентгеновского излучения металлической компоненты в остаточную дозу облучения персонала и его зависимость от величины поглощения внешнего облучения. Для уменьшения дозы облучения жизненно важных органов вторичным излучением необходимо применять локальное неоднородное распределение плотности металлической компоненты в композите. Это важно для

уменьшения энергии и проникающей способности радиации и повышения эффективности индивидуальной радиационно-защитной одежды персонала на радиационных объектах.

Задача 9. «Исследование радиологической эффективности металл-органических композитов для использования их в качестве доза повышающих агентов в контрастной лучевой терапии».

Цель работы – разработка новых методик и систем для решения следующих задач:

- исследование радиологических свойств металл-органических композитов для повышения локальной дозы облучения опухоли в контрастной лучевой терапии при сохранении здоровых тканей;
- исследование процесса каналирования электронов в жидкокристаллическом металл-органическом нанокompозите для использования в диагностике и терапии онкологических заболеваний.

Исследована возможность использования тормозных фотонов СЛ75-5МТ для увеличения поглощения излучения металлоорганическими композитами в контрастной лучевой терапии. Для препаратов, увеличивающих поглощенную дозу Au, Bi, Pb, увеличение составило 10-20%.

Исследован процесс каналирования электронов в жидкокристаллических нанокompозитах на основе макромолекул ДНК и ионов металлов при использовании их в качестве доза повышающих агентов в контрастной лучевой терапии. Показано, что за счет эффекта каналирования Оже-электроны могут существенно повышать локальную дозу облучения раковых клеток. Регистрируя ультрафиолетовое и мягкое рентгеновское излучение от каналирования конверсионных электронов, можно проводить раннюю диагностику и контроль терапии заболеваний.

Задача 10. «Исследование аномального электромагнетизма в углеродных конденсатах».

В 2021 году в экспериментальном плане были продолжены усилия по исследованию зависимости электросопротивления нанографитовых пленок от величины электрического тока и температуры. Особый интерес вызывает электросопротивление при предельно малых токах – наноамперы, когда можно ожидать проявления эффектов сверхпроводимости – джозефсоновских токов. Исследование выполнялось в сотрудничестве с Троицким Институтом сверхтвердых углеродных материалов (ТИСНУМ). Проведены первые измерения электросопротивления при комнатной температуре при минимальных напряжениях десятки микровольт и токах десятки наноампер. Получены ВАХ, похожие на джозефсоновские. Однако точность измерений

пока недостаточно высока – необходимо использовать триаксиальные измерительные кабели и понизить напряжения до единиц микровольт и токи до единиц наноампер.

План работ на 2021 год выполнен полностью.

Задача 11. «Разработка технологии, получение опытных образцов и исследование особенностей электродинамики нанокристаллических композитов фононных резонаторов (НФР)».

Из-за возможной взаимосвязи фононных резонаторов с концепцией сверхпроводимости, сложности экспериментов и расчетов фононных резонаторов в 2021 году работа сосредоточилась на графитовых пленках, которые представляют собой подобие фононных резонаторов. В тоже время продолжаются поиски возможностей экспериментального и расчетного исследования фононных резонаторов.

План работ на 2021 год выполнен полностью.

Задача 12. «Разработка перспективных методов детектирования нейтронов».

В 2021 году подготовлена статья С.Г.Лебедева и В.Э.Янца «Газовый нейтронный детектор для термометрии термоядерной плазмы» и опубликована в журнале «ПОВЕРХНОСТЬ. Рентгеновские синхротронные и нейтронные исследования». Также была подготовлена обзорная статья С.Г.Лебедева и В.Э.Янца «State-of-the-Art Progress of Gaseous Radiochemical Method for Detecting of Ionizing Radiation» опубликована в журнале Nuclear Engineering and Technology. Кроме того была подготовлена заявка на патент РФ С.Г.Лебедева и В.Э.Янца «Газовый радиохимический способ термометрии термоядерной плазмы» № 2021129486.

План работ на 2021 год выполнен полностью.

Задача 13. «Поиск вариаций потока тепловых нейтронов в подземной лаборатории НЛГЗ-4900 в БНО ИЯИ РАН, Связанных с Солнечными и Лунными приливными эффектами, метеорологическими условиями, сейсмической активностью в регионе».

В подземной лаборатории Баксанской нейтринной обсерватории НЛГЗ-4900 расположена экспериментальная установка, состоящая из 4-х сцинтилляционных детекторов тепловых нейтронов. Долговременные измерения потока тепловых нейтронов в лаборатории позволят выявить его зависимость от различных параметров, таких как влажность, температура, атмосферное давление, приливные лунные волны в литосфере и т.д. Выявлена годовая модуляция потока тепловых нейтронов в лаборатории с амплитудой волны не менее 5% от среднегодового значения.

Задача 14. «Создание трех высокочувствительных мониторов содержания радона в воздухе на базе воздушных импульсных ионных ионизационных камер объемом ~3л».

Проект посвящен решению проблемы создания системы непрерывного контроля и учёта переменной компоненты радиоактивного фона, создаваемого распадами природных радиоактивных изотопов ^{222}Rn и ^{220}Rn и их дочерних продуктов в воздухе подземных низкофоновых лабораторий и установок.

Цель работы — выявление и исследование процессов выделения (эксхалация) изотопов ^{222}Rn и ^{220}Rn из объектов окружающей среды в воздух подземных низкофоновых лабораторий и установок, разработка методов снижения и стабилизации уровня радиоактивного фона, создаваемого распадами изотопов радона и их дочерних продуктов в детекторах низкофоновых установок.

Задача 15. «Предложение по созданию прототипа стенда ADS – системы».

Проект посвящен созданию прототипа ADS –системы, представляющей собой подкритический ядерный реактор с использованием, в частности, тория для безопасной ядерной энергетики и трансмутации долгоживущих радиоактивных изотопов – актинидов. После нескольких веков радиоактивного распада долгоживущие актиниды — элементы с атомными номерами 89-103 — могут представлять собой источник основной потенциальной радиационной опасности для здоровья человека. Это является следствием того, что по истечении такого промежутка времени все продукты деления, за исключением лишь нескольких (в основном технеция-99 и иода-129), распадаются до незначительных уровней, и поэтому основными опасными элементами остаются актиниды. Ввиду этого на первый взгляд представляется привлекательной идея повторного использования актинидов в ядерных реакторах с целью их удаления путем ядерного деления. В предыдущие годы были выполнены расчетно-аналитические проработки нескольких вариантов демонстрационной ADS применительно к протонному пучку сильноточного линейного ускорителя ИЯИ РАН. Подготовлено техническое задание для эскизного проекта. Результаты исследований детально обсуждались на международных и российских семинарах, а также со специалистами из ЦЕРНа, ОИЯИ и НИКИЭТ.

СОДЕРЖАНИЕ

СПИСОК ИСПОЛНИТЕЛЕЙ	2
РЕФЕРАТ	3
СОДЕРЖАНИЕ	9
ВВЕДЕНИЕ	12
1. Улучшение параметров генератора Rb-82	22
1.1. Влияние неактивных примесей в радиоактивном сырье	22
1.2. Влияние неактивных примесей в элюенте	22
1.3. Влияние окислительно-восстановительных процессов	23
2. Создание эффективных медицинских генераторов Bi-213.....	23
2.1. Усовершенствование циркулирующего двухколоночного генератора Ac-225/Fr-221/Bi-213 «Afrabis»	23
2.1.1. Элюирование Fr-221 из колонки, содержащей Ac-225.....	25
2.1.2. Концентрирование Bi-213 отдельно от Ac-225.....	27
2.1.3. Извлечение Bi-213.....	29
2.1.4. Радионуклидная чистота Bi-213, извлеченного из генератора “Afrabis”	33
2.2. Исследование «обратного» Ac-225/Bi-213 генератора на основе сорбента Термоксид-39	36
2.2.1. Упрощенный механизм сорбции висмута.....	37
2.2.2. Изучение кинетики сорбции висмута при прямом пропускании раствора через хроматографическую колонку.....	45
2.3. Разработка генераторной схемы получения Bi-213 с использованием электрического потенциала	53
2.4. Разработка газохимического медицинского $^{225}\text{Ac}/^{213}\text{Bi}$ генератора.....	60
2.4.1. Эффективность разделения ^{225}Ac и ^{213}Bi путем возгонки с ниобиевой подложки.....	61
2.4.2. Зависимость возгонки ^{207}Bi от времени нагревания.....	62
2.4.3. Определение эффективной энергии активации процесса возгонки ^{207}Bi	63
2.4.4. Смывание осажденного ^{207}Bi с ниобиевой поверхности	65
3. Оптимизация методики выделения ^{230}Pa из облученной протонами ториевой мишени	66
3.1. Хроматографическое поведение протактиния на неорганических сорбентах.....	66
3.1.1. Силикагель	66
3.1.2. Термоксид-39	72
3.2. Хроматографическое поведение протактиния на экстракционно-хроматографических сорбентах	74
3.2.1. Сорбенты на основе триоктиламина	74

3.2.2. Сорбенты на основе дигликолямида	76
4. Разработка радиоиммуноконъюгата Th-226-DTPA-Nimotuzumab для лечения опухолей эпителиального происхождения	79
5. Исследования на пучках протонов линейного ускорителя ИЯИ РАН	81
5.1. Преимущества протонной лучевой установки ИЯИ РАН.	81
5.2. Работы по протонной терапии	83
5.2.1. Используемые методы и оборудование	83
5.2.2. Полученные в 2021 году результаты по протонной флэш терапии.....	86
5.3. Исследование сочетанной фотодинамической и лучевой терапии.	87
5.3.1. Используемое оборудование и методы сочетанной терапии.	87
5.3.2. Результаты исследования сочетанной фотодинамической и лучевой терапии. ...	89
6. Задачи ЛАЯ	90
6.1. Разработка методов измерения радиационно-защитных свойств композитного материала в режиме программного управления для повышения эффективности радиационно-защитной одежды	90
6.1.1. Разработка методики и аппаратуры измерения радиационно-защитных свойств композитного материала в режиме программного управления	90
6.1.1.1. Методика измерения ослабления композитным материалом гамма-излучения от источника кобальт-57 с помощью спектрометра СКС-07П-Г41 в режиме программного управления	90
6.1.1.2. ... Методика измерения ослабления композитным материалом бета излучения от источника стронций-90 с помощью радиометра МКС-01Р в режиме программного управления	93
6.1.1.3. Разработка методов повышения эффективности радиационной защиты жизненно важных органов персонала в одежде из композитного материала	93
6.2. Исследование радиологической эффективности металл - органических композитов для использования их в качестве доза повышающих агентов в контрастной лучевой терапии	95
6.2.1. Исследование радиологической эффективности металл-органических композитов на тормозном пучке линейного ускорителя электронов СЛ75-5МТ	95
6.2.2. Исследование каналирования электронов в нанокompозитах на основе макромолекул ДНК и ионов Gd и Au как доза повышающего процесса в контрастной лучевой терапии	95
7. Электромагнетизм, нанокompозиты, детектирование нейтронов	97
7.1. Исследование аномального электромагнетизма в углеродных конденсатах	97
7.2. Разработка технологии, получение опытных образцов и исследование особенностей электродинамики нанокристаллических композитов фоновых резонаторов (НФР)	98
7.3. Разработка перспективных методов детектирования нейтронов	99
8. Задачи БНО	100

8.1. «Поиск вариаций потока тепловых нейтронов в подземной лаборатории НЛГЗ-4900 в БНО ИЯИ РАН, Связанных с Солнечными и Лунными приливными эффектами, метеорологическими условиями, сейсмической активностью в регионе».....	100
8.2.«Создание трех высокочувствительных мониторов содержания радона в воздухе на базе воздушных импульсных ионных ионизационных камер объемом ~3л»	108
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ.....	127
ПУБЛИКАЦИИ.....	130

ВВЕДЕНИЕ

Задача 1. «Улучшение параметров генератора рубидия-82».

Изучено влияние неактивных примесей в радиоактивном сырье для изготовления генераторов рубидия-82. Впервые установлены требования к содержанию катионов стронция и кальция в радиоактивном сырье и величине его удельной активности, соблюдение которых обеспечивает получение до 30 л и больше элюата из генератора (радиофармпрепарата) до проскока радионуклидов стронция, что повышает производительность генератора (количество обследованных пациентов) и уменьшает вероятность несанкционированного попадания радионуклидов стронция в пациента при обследовании. По результатам работы подана заявка на Патент РФ.

Показано, что в генераторе при контакте сорбента с элюентом протекают окислительно-восстановительные процессы. Исследовано влияние примесей в элюенте на способность сорбента корректировать pH элюента до нейтральных значений, что приводит к существенному уменьшению общего объема радиофармпрепарата из генератора до проскока радионуклидов стронция и увеличивает вероятность их попадания в пациента.

Установлено, что наличие катионов стабильного стронция и кальция в элюенте уменьшает общий объем элюата до проскока радионуклидов стронция.

Задача 2. «Создание эффективных медицинских генераторов висмута-213».

Предложен и исследован новый двухколоночный генератор $^{225}\text{Ac}/^{213}\text{Bi}$, предназначенный для использования исходного ^{225}Ac с примесью ^{227}Ac . Образование и концентрирование ^{213}Bi на второй колонке осуществляется путем непрерывного отделения промежуточного ^{221}Fr от ^{225}Ac , сорбированного на первой колонке. Генератор компактен благодаря циркуляции жидкой фазы в замкнутом контуре. По сравнению с генераторами, описанными в литературе, он обеспечивает высокий выход продукта при низком проскоке изотопов актиния и продуктов распада ^{227}Ac . Концентрирование ^{213}Bi на отдельной колонке позволяет проводить его десорбцию любым удобным комплексообразователем, включая хелатирование и мечение непосредственно на колонке.

Исследован механизм сорбции Bi неорганическом сорбенте на основе оксида циркония (Термоксид, Т-39). Путем оптимизации различных факторов, таких как скорость рециркуляции, концентрация кислоты в исходном и промывочном растворах, объем исходного раствора и режим его пропускания, масса фильтра из сорбента Ac resin, улучшена конструкция «обратного» генератора $^{225}\text{Ac}/^{213}\text{Bi}$.

На рассматриваемом этапе исследовательской работы были проведены эксперименты по газохимическому разделению актиния и висмута на ниобиевой подложке.

С использованием долгоживущего ^{207}Bi ($T_{1/2} = 31,6$ года) исследовали зависимость возгонки от времени и температуры, было показано, что процесс описывается уравнением кинетики первого порядка, а эффективная энергия активации процесса сублимации составила 105 ± 11 кДж/моль. Также получены результаты по смывам осажденного висмута с поверхности ниобия растворами минеральных кислот и хелатором диэтилентриаминпентауксусной кислотой (ДТПА).

Задача 3. «Оптимизация методики выделения протактиния-230 из облученной протонами ториевой мишени».

Предложены условия для разделения Pa/Nb с использованием материалов на основе дигликольамида, тиамидного производного дигликольамида, триоктиламина на силикагелевой и дивинилбензольной подложках, оксидов циркония и иттрия (Термоксид-39), исходя из полученных коэффициентов распределения протактиния и ниобия для растворов соляной и азотной кислот. Изучены особенности сорбции протактиния на силикагеле из растворов, содержащих HF с использованием AlCl_3 и H_3BO_3 в качестве маскирующих агентов.

Задача 4. «Разработка радиоиммуноконъюгата Th-226-DTPA-Nimotuzumab для лечения опухолей эпителиального происхождения».

Показано, что доля связывание ^{234}Th]Th-DTPA-Nimotuzumab с рецепторами клеток A431 снижалась с увеличением концентрации Nimotuzumab, что указывает на конкуренцию между немеченым Nimotuzumab и ^{234}Th]Th-DTPA-Nimotuzumab за сайты связывания, то есть за рецепторы EGFR, которые экспрессируют клетки. Данный факт подтверждает специфичность ^{234}Th]Th-DTPA-Nimotuzumab к рецепторам EGFR, и, следовательно, отсутствие изменения аффинности после конъюгации с бифункциональным лигандом и получения меченного торием соединения.

Задача 5. Исследования на пучках протонов линейного ускорителя ИЯИ РАН. Пучки протонов обладают известным преимуществом по сравнению с легкими частицами – выделяемая ими ионизирующая энергия не убывает по мере замедления в среде, как у электронов или фотонов, а достигает максимума в точке остановки. Индивидуально подбирая энергию протонов, можно локально разрушить опухоль, расположенную на любой глубине. В последние годы возможности протонной терапии еще больше увеличились за счет т.н. флэш-терапии. Проведенные исследования флэш режима облучения [1,2] указывают на избирательное уменьшение повреждения нормальных клеток, характеризуемое т.н. щадящим фактором (SF). Облучение в режиме флэш протонами и ионами имеет дополнительные преимущества по сравнению с облучением электронами и фотонами из-за большей согласованности распределения дозы и

дополнительных эффектов, связанных с высокой ЛПЭ, особенно в области модифицированного пика Брэгга (МПБ). Поэтому изучение флэш-эффекта протонами в настоящее время весьма актуально для дальнейшего развития методов лучевой терапии [3,4]. До сих пор эксперименты по протонной импульсной терапии обычно проводились при средней мощности дозы ниже 200 Гр / с. В нашей работе мы расширили область исследования до другого режима облучения, при котором терапевтическая доза применяется за один импульс протонного пучка длительностью всего 10^{-4} с. В этом случае средняя мощность дозы совпадает с мгновенной мощностью импульсной дозы и приближается к 10^6 Гр / с. Нам неизвестны работы других авторов, в которых облучение со средней мощностью дозы более 10^4 Гр / с исследовалось в отношении флэш эффекта.

Задача 6. Работы по протонной терапии.

Основными задачами работы по проекту в отчетном году были разработка и апробация новых методов расчета формирующих и фиксирующих устройств, используемых в протонной и сочетанной терапии при формировании уникальных по мощности дозовых распределений за счет пассивного рассеяния протонов, их изготовление и испытание на уникальной протонной лучевой установке ИЯИ РАН. В истекшем году были предложены, реализованы и испытаны методы для расчета конструкции модуляторов энергии протонов и болюсов при рекордных значениях мощности дозы протонов. Эти методы позволяют автоматизировать и ускорить поиск оптимальной конструкции гребенчатых фильтров, отвечающих требованиям гарантии качества лучевой терапии. После проведения экспериментов с использованием линейного ускорителя протонов ИЯИ РАН было проведено сравнение результатов предварительных расчетов дозовых распределений и полученных экспериментальных данных. Это сравнение показало удовлетворительное согласие расчетов и экспериментальных. Проведенные эксперименты показали, что предложенный метод расчета модуляторов энергии и болюсов позволяет достаточно быстро рассчитывать их конструкцию при выполнении медицинских требований к точности результирующих дозовых распределений. Была также предложена и рассчитана с использованием методов Монте-Карло новая конструкция комбинированных гребенчатых фильтров. Эта конструкция позволяет повысить конформность и качество облучения протонами.

Задача 7. Исследование сочетанной фотодинамической и лучевой терапии.

Другим направлением исследований в отчетном году была сочетанная фотодинамическая и лучевая терапия. Целью исследований была проверка эффекта синергии при сочетании фотодинамической и лучевой терапии, высказанная ранее рядом авторов [5]. Лучевая терапия является одним из основных видов терапии в онкологии. С

тем или иным видом лучевой терапии сталкивается около половины больных со злокачественными опухолями. В последние годы также расширяется применение фотодинамической терапии (ФДТ) с использованием электромагнитного излучения в видимой и ближней инфракрасной области [6]. В этой технологии неинвазивной терапии опухолей используется введение в организм фотосенсибилизаторов (ФС), которые за счет биохимических механизмов концентрируются преимущественно в раковых клетках. Воздействие света резонансной длины волны на молекулы ФС в присутствии кислорода в клетках приводит к фотохимическим реакциям, продукты которых повреждают клетки, в которых они образовались. Таким путем обеспечивается избирательное воздействие ФДТ на злокачественные новообразования. У методов ЛТ и ФДТ на современном уровне их развития есть свои преимущества и недостатки. К недостаткам ЛТ относится неизбирательность воздействия ионизирующего излучения на ткани, попавшие в область облучения. К недостаткам ФДТ относится небольшая глубина локализации опухоли, не более 1-2 см, за счет сильного поглощения света в тканях. Кроме того, остаточное содержание ФС в здоровых тканях приводит к болезненной реакции пациентов на обычный свет, а введение ФС в организм в требуемых для самостоятельной ФДТ количествах может вызывать отторжение и аллергические реакции. Также в ФДТ существует ограничение интенсивности поглощенной световой энергии, связанное с возможностью нежелательной гипертермии тканей. Эти и другие недостатки ФДТ ограничивают самостоятельное ее применение для радикального лечения новообразований. В ряде работ были высказаны предположения об возможном усилении воздействия ФДТ и ЛТ на раковые клетки при их совместном использовании [5,8]. В этих работах, однако, были использованы другие методики сочетания двух видов облучения, чем в данном проекте. Например, в работе [8] наблюдалось усиление радиочувствительности опухолевых клеток под действием ФДТ, но не исследовалась роль совпадения двух воздействий на клетки по пространственному и временному распределению. В работе [9] были использованы наночастицы с прицельным агентом и люминофором, генерирующим свет под воздействием радиации. В этом случае, если реализуется прицельная доставка наночастиц к опухоли и ФС концентрируется в опухолевых клетках, можно обеспечить одновременное облучение опухоли светом и ионизирующим излучением. Эта методика может привести к локальному и синхронному сочетанию ФДТ и ЛТ. Однако эффективность таких подходов невелика поскольку плотность энергии, подводимая при обычной ЛТ (несколько джоулей на килограмм тканей), на порядки ниже, чем плотность энергии, используемая в ФДТ (десятки и сотни джоулей на 1 см² поверхности мишени). Другая методика сочетания ФДТ и ЛТ [8] использовала поочередное применение этих двух видов терапии. По-видимому, эффект

синергии этих воздействий на раковые клетки ослабляется из-за их несинхронности, что и наблюдалось на эксперименте в этих работах. В наших работах применено синхронное и одинаково распределенное облучение биологических объектов за счет того, что будут одновременно использованы два вида излучения, имеющие примерно одинаковую глубину прохождения в тканях: рентгеновское излучение с энергией 60-100 КэВ и ближнее инфракрасное излучение с длиной волны около 660-830 нм, имеющее максимальное прохождение в тканях. Для активации под воздействием инфракрасного излучения использован ФС на основе хлорина. Есть данные, что этот ФС имеет очень высокий градиент накопления в патологических клетках. К тому же резонансная частота света для этого ФС составляет попадает в область максимальной прозрачности тканей, что позволяет совместить область воздействия ФДТ с областью рентгеновской лучевой терапии. Проведенные эксперименты дали основания полагать, что новый комбинированный способ лечения эффективнее каждого самостоятельного вида терапии.

Задача 8. «Разработка методов измерения радиационно-защитных свойств композитного материала в режиме программного управления для повышения эффективности радиационно-защитной одежды».

Увеличение числа потенциально опасных объектов делает актуальной задачу исследования характеристик новых композитных материалов для создания средств индивидуальной защиты от вредного воздействия техногенных факторов. Для снижения риска облучения на радиационных объектах ядерной энергетики создаются композитные материалы с микрочастицами металлов. Композитные материалы с металлами уменьшают энергию и проникающую способность радиации и используются в индивидуальной радиационно-защитной одежде на радиационных объектах для защиты жизненно важных органов персонала. Взаимодействие гамма-излучения с атомами металлов через фотопоглощение и комптоновское рассеяние уменьшает энергию и интенсивность первичного излучения. На основе полимерных матриц, модифицированных наполнителями из микрочастицы свинца, вольфрама и редкоземельных элементов создаются композитные материалы, имеющие специальные эксплуатационные характеристики и заданные прочностные свойства [1]. Создание эффективной аварийной радиационно-защитной одежды требует контроля качества и однородности широкополосного композиционного материала. Для этого был создан испытательный стенд для измерения величины поглощения гамма и бета излучений защитным материалом. Управление измерением, передвижением и юстировкой источников и детекторов должно осуществляться автоматически с помощью программных модулей.

Металлические компоненты композитного защитного материала эффективно поглощают гамма и бета излучение и преобразовывают его в локальное рентгеновское и электронное излучение. Для контроля технологические и эксплуатационные параметров получаемых средств индивидуальной защиты разработан метод анализа элементного состава композитных материалов по гамма-спектрометрии характеристического излучения металлов при гамма-облучении [2]. Однако вторичное излучение металлических микрочастиц даёт существенный вклад в остаточную дозу облучения персонала, находящегося в радиационно-защитной одежде, что снижает эффективность защиты жизненно важных органов персонала.

Задача 9. «Исследование радиологической эффективности металл-органических композитов для использования их в качестве доза повышающих агентов в контрастной лучевой терапии».

В ядерной медицине используется вторичное рентгеновское и электронное излучение, возникающее при облучении металл-органических композитов для визуализации соразмерных биологических объектов и для повышения локальной дозы облучения раковых клеток. Металл-органические микро и нано композиты, обладая высокоразвитой структурой, могут взаимодействовать с биообъектами и оказывать прямое воздействие на раковые клетки как доза повышающие агенты в контрастной лучевой терапии [3]. Проводились исследования позволяющие оценить возможности увеличения поглощения излучений от ускорителя SL75-5MT (в частности, тормозных фотонов) материалами, содержащими тяжелые элементы [4]. Фотоны линейного ускорителя электронов создают вторичное рентгеновское излучение и электроны в тяжелых элементах композиционных материалов. Это используется для увеличения локальной поглощенной дозы опухоли в контрастной лучевой терапии.

Нанокompозитные микрочастицы применяются для селективной и высокочувствительной медицинской диагностики, в экологическом мониторинге, контроле качества и безопасности продукции [5, 6]. Металл-органические нанокompозиты на основе макромолекул ДНК и ионов гадолиния были исследованы на радиологическую эффективность при использовании в нейтрон-захватной терапии [7]. Нанодисперсные композиты ДНК-Gd обеспечили эффективность поражения раковых клеток за счет высокой концентрации гадолиния в биологической ткани (5 мг/мл). Нанокompозиты на основе ДНК с ионами золота и гадолиния имеют жидкокристаллическую структуру, в которой возможно каналирование электронов. За счёт этого эффекта увеличивается локальная доза облучения раковых клеток при использовании ДНК-Au и ДНК-Gd структур в фотон- и нейтрон-захватной терапии онкологических заболеваний.

Задача 10. «Исследование аномального электромагнетизма в углеродных конденсатах».

Результаты, приведенные в настоящем отчете, представляют собой соединение теоретических и экспериментальных методов в целях использования фундаментальных исследований для практических применений и представляют собой пример междисциплинарного взаимодействия. Такое взаимодействие является весьма важным, поскольку позволяет использовать все преимущества синтеза различных направлений исследований.

Представленный отчет описывает результаты, полученные при выполнении трех задач:

- Исследование аномального электромагнетизма в углеродных конденсатах,
- Разработка технологии, получение опытных образцов и исследование особенностей электродинамики нанокристаллических композитов фононных резонаторов (НФР),
- Разработка перспективных методов детектирования нейтронов.

На первый взгляд задачи весьма различны и не имеют видимых пересечений, однако как будет видно ниже между первыми двумя задачами уже обнаруживается пересечение, которое может помочь продвинуться в решении обеих указанных задач.

Целью работы является исследование обнаруженных ранее в нанографитовых углеродных пленках эффектов скачка сопротивления на несколько порядков величины при критических токах до 1А, детектирования СВЧ – излучения, магнитных кластеров и их корреляции с топологическими кластерами, генерации оптического излучения во временной окрестности скачка сопротивления, а также пика проводимости при нулевом напряжении. При исследовании указанных эффектов использовались методы СКВИД-магнитометрии, рамановской спектроскопии, оптической, магнитной и сканирующей туннельной микроскопии. Доступ к соответствующему высокотехнологичному оборудованию в России, а также в Германии и США осуществлялся на основе личных контактов. Исследованные эффекты можно объяснить на основе предположения о существовании вкрапления высокотемпературной сверхпроводящей фазы в несверхпроводящей матрице.

Задача 11. «Разработка технологии, получение опытных образцов и исследование особенностей электродинамики нанокристаллических композитов фононных резонаторов (НФР)».

Проект направлен на разработку технологии получения опытных образцов и исследование особенностей электродинамики, в особенности, сверхпроводимости,

нанокристаллических металлических композитов – фононных резонаторов. Фононные резонаторы (ФР) представляют собой нанокристаллы, покрытые нанооболочкой, толщиной в несколько атомных слоев из элемента с более высокой атомной массой. Покрытие нанокристалла нанооболочкой материала с более высоким атомным весом будет приводить к отражению звуковых волн от покрытия и их интерференции с падающими волнами. В результате можно создать наноразмерный фононный резонатор, все моды которого будут представлять собой стоячие волны и, соответственно будут резонансным образом усиливаться. Если полученные резонансные моды совпадают с основными модами электрон - фононного взаимодействия, то в композите, составленном из фононных резонаторов, все фонономодулированные процессы будут также резонансным образом усилены. Интенсификация электрон – фононного взаимодействия в композитах фононных резонаторов может усилить Бозе - конденсацию электронных пар, что может привести к повышению температуры сверхпроводящего перехода, улучшению тепловых и оптических свойств, уменьшению теплового расширения из-за отсутствия взаимодействия между различными модами.

Задача 12. «Разработка перспективных методов детектирования нейтронов».

Исследования направлены на развитие предложенного нами ранее газового радиохимического и других методов детектирования нейтронов и создание перспективных детекторов. Особенность проточного газового радиохимического метода состоит в использовании свойства свободного выхода атомов инертных радиоактивных газов, образующихся в результате ядерных реакций, из кристаллической решетки некоторых твердых веществ. Образовавшийся в ампуле детектора инертный радиоактивный газ транспортируется газом – носителем в пропорциональный газовый счетчик проточного типа, где производится измерение скорости распадов ядер радиоактивного инертного газа, однозначно связанной с плотностью потока ионизирующего излучения в ампуле детектора. Регистрация потоков ионизирующего излучения осуществляется пропорциональным проточным счетчиком, что позволяет осуществлять измерения в реальном масштабе времени.

Задача 13. «Поиск вариаций потока тепловых нейтронов в подземной лаборатории НЛГЗ-4900 в БНО ИЯИ РАН, Связанных с Солнечными и Лунными приливными эффектами, метеорологическими условиями, сейсмической активностью в регионе».

Вариации концентрации радона в воздухе, как один из ряда факторов, предшествующих землетрясениям или сопровождающих их, изучаются более двадцати лет. Обычно для измерения концентрации радона в воздухе используют детекторы,

регистрирующие α -частицы от распада ^{222}Rn и его дочерних ядер, β -частицы и γ -кванты от распадов дочерних продуктов радона. Земная кора является возможным источником нейтронов, образующихся в (α, n) -реакциях при распаде радиоактивных газов радона и торона. В работе «Связь вариации потока тепловых нейтронов из земной коры с лунными периодами и сейсмической активностью» (Алексеев В.В., Гаврилюк Ю.М., Громушкин Д.М. и др. // Физика земли, №8, с. 91-100, 200.) в качестве ещё одного метода измерения вариаций концентрации радона в поверхностном слое грунта предложено регистрировать тепловые нейтроны, рождающиеся в (α, n) -реакциях на ядрах элементов, входящих в состав грунта, и частично выходящих в приземный слой воздуха. Также в этой работе показана корреляция между потоком тепловых нейтронов из грунта и приливными эффектами в земной коре. Там же показано повышение потока тепловых нейтронов из грунта в преддверие сейсмической активности вблизи места расположения детектора.

Кроме того, поток нейтронов в подземных лабораториях является критическим фактором при оценке фона в низкофоновых экспериментах, таких как эксперименты по поиску двойного бета распада, поиск темной материи и т. д.

Задача 14. «Создание трех высокочувствительных мониторов содержания радона в воздухе на базе воздушных импульсных ионных ионизационных камер объемом ~3л».

В практике проведения низкофоновых экспериментов заметное место занимает проблема выявления и устранения летучей компоненты радиоактивного фона, создаваемого распадами ^{222}Rn и его дочерних продуктов (д.п.р.) в воздушной среде. ^{222}Rn является промежуточным радиоактивным летучим изотопом радиоактивного ряда ^{238}U . Центральным элементом системы контроля фоновых характеристик воздушной среды является детектор активности радона. Оптимальным представляется детектор, использующий воздух в качестве рабочего вещества. Он должен обладать достаточно большим объёмом для обеспечения высокой чувствительности и хорошим энергетическим разрешением для того, чтобы разделить пики α -частиц от распада ^{222}Rn и дочерних ^{218}Po , ^{214}Po и других α -активных изотопов, одновременно присутствующих в пробе. В Баксанской нейтринной обсерватории ИЯИ РАН была разработана конструкция многонитяной высокочувствительной воздушной импульсной ионной ионизационной камеры большого объёма (рабочий объём - 16 л) [1]. Энергетическое разрешение камеры в условиях, сниженных звукового и механического шумов достигало величины 3,9% для α -частиц с энергией 5.49 МэВ от распада ^{222}Rn . На её основе был создан монитор и проведены первые продолжительные наблюдения за поведением содержания ^{222}Rn в воздухе наземной и подземной лабораторий БНО ИЯИ РАН [2]. Среднее содержание радона в атмосферном

воздухе на открытом пространстве, в воздухе наземной лаборатории в период февраль-март 2004 и подземной лаборатории КАПРИЗ (620 м от входа в штольню) в период октябрь 2004-апрель 2005 было найдено равным ~ 6 Бк/м³, ~ 35 Бк/м³ и ~ 29 Бк/м³ соответственно. С ростом температуры наружного воздуха в апреле содержание радона под землёй стало увеличиваться (~ 42 Бк/м³ среднее за апрель). Многонитяная камера обладала высоким уровнем микрофонных шумов, поэтому измерения в подземных лабораториях, оборудованных шумящими электроустановками, оказались некачественными и были остановлены. В результате дальнейшей работы, направленной на устранение выявленных недостатков, была разработана цилиндрическая воздушная импульсная ионная ионизационная камера (ЦВИК) с пониженным уровнем микрофонного шума [3]. В лабораторных условиях ЦВИК имеет разрешение 1.7% для α -частиц с энергией 5.49 МэВ. С её помощью проведён ряд измерений содержания ^{222}Rn в воздухе различных объектов БНО ИЯИ РАН. Результаты этой работы представлены ниже.

Задача 15. «Предложение по созданию прототипа стенда ADS – системы».

После нескольких веков радиоактивного распада долгоживущие актиниды — элементы с атомными номерами 89-103 — могут представлять собой источник основной потенциальной радиационной опасности для здоровья человека. Это является следствием того, что по истечении такого промежутка времени все продукты деления, за исключением лишь нескольких (в основном технеция-99 и йода-129), распадаются до незначительных уровней, и поэтому основными опасными элементами остаются актиниды. Ввиду этого на первый взгляд представляется привлекательной идея повторного использования актинидов в ядерных реакторах с целью их удаления путем ядерного деления.

1. Улучшение параметров генератора Rb-82

В рамках действующих научных соглашений между ИЯИ РАН и Российским научным центром радиологии и хирургических технологий Министерства здравоохранения Российской Федерации (РНЦРХТ) и Соглашения от 24 мая 2016 года о партнерстве с французской фирмой NAOGEN PHARMA, в 2021 г. были продолжены работы по изучению факторов, влияющих на одну из основных характеристик генератора рубидия-82 – величину общего объема элюата из генератора (радиофармпрепарата на основе рубидия-82, РФП), который представляет собой стерильный апиrogenный раствор $^{82}\text{RbCl}$ в 0,9% NaCl, содержащий не более 0,01 кБк $^{82}\text{Sr}/^{82}\text{Rb}$ МБк («проскок стронция-82») и 0,1 кБк $^{85}\text{Sr}/$ МБк ^{82}Rb («проскок стронция-85»).

1.1. Влияние неактивных примесей в радиоактивном сырье

По результатам работ в 2020 г., в ходе которых было установлено влияние основных неактивных примесей в радиоактивном сырье (раствор хлорида стронция-82) на общий объем РФП, подана заявка на Патент РФ. В заявке впервые сформулированы требования к составу и удельной активности сырья, выполнение которых гарантирует изготовление генераторов рубидия-82, обеспечивающих получение не менее 30 л РФП, что повышает производительность генератора (количество обследованных пациентов) и его надежность при эксплуатации (уменьшение вероятности нежелательного несанкционированного попадания изотопов стронция в пациента).

В настоящее время успешно проходит испытание изготавливаемых на недавно организованном участке для массового автоматизированного производства генераторов рубидия-82 (предприятие IZOTOP (Institute of Isotopes Co. Ltd., Hungary, Budapest). В 2021 г. ИЯИ РАН продолжал оказывать консультационные услуги на данном этапе работ по организации массового производства генераторов рубидия-82.

1.2. Влияние неактивных примесей в элюенте

В 2021 году было изучено влияние состава элюента на общий объем РФП до проскока изотопов стронция, в результате чего продемонстрировано влияние содержания катионов кальция и в элюенте (0,9% NaCl) на объем радиофармпрепарата до проскока изотопов стронция-82 и стронция-85. Установлено, что если элюент (0,9% NaCl) содержит катионы кальция и стронция в концентрации ~ 2 мг/л, общий объем элюата до проскока изотопов стронция составляет 19-20 л в случае колонок с объемом $1,6 \text{ см}^3$ и массой сорбента 3,8 г, при изготовлении которых использовался раствор $^{82}\text{SrCl}_2$ с удельной активностью не менее 5000 мКи/мг. В случае элюента с содержанием катионов кальция и стронция ~ 1 мг/л общий объем элюата до проскока изотопов стронция в таких же колонках составляет ~ 35 л,

а при концентрации катионов кальция и стронция больше 2 мг/л объем элюата до проскока значительно меньше и составляет ~12 л, ~ 4 л и ~1,5 л при концентрации катионов кальция в элюенте 3 мг/л, 10 мг/л и 30 мг/л соответственно.

1.3. Влияние окислительно-восстановительных процессов

Продолжена работа по изучению процессов в системе «сорбент-элюент» при эксплуатации генератора рубидия-82. Доказано, что при наличии в составе элюента веществ, являющихся восстановителями, возможно протекание окислительно-восстановительного процесса с участием четырехзарядных катионов олова, что может ухудшать качество сорбента. В частности, показано, что сорбент теряет способность корректировать pH контактирующего с ним элюента, если в состав элюента входит аскорбиновая кислота, что приводит в конечном счете к уменьшению общего объема элюата из генератора до проскока радионуклидов стронция, а значит к увеличению вероятности непреднамеренного попадания радионуклидов стронция в пациента.

2. Создание эффективных медицинских генераторов Bi-213

2.1. Усовершенствование циркулирующего двухколоночного генератора Ac-225/Fr-221/Bi-213 «Afrabis»

Генераторы медицинских радионуклидов успешно применяются в ядерной медицине. Один из них – $^{225}\text{Ac}/^{213}\text{Bi}$ генератор, перспективен для терапии различных онкологических заболеваний. Широкому использованию $^{225}\text{Ac}/^{213}\text{Bi}$ генераторов в медицинской практике препятствует дефицит материнского ^{225}Ac , получаемого в основном генераторным способом из ^{229}Th . В ИЯИ РАН разработан и запатентован способ получения ^{225}Ac облучением природного тория протонами средних энергий, позволяющий за 7-10 дней нарабатывать столько же ^{225}Ac , сколько его производят из ^{229}Th за год.

Основным недостатком нового способа является наличие изотопной примеси долгоживущего ^{227}Ac (0.1-0.2% на момент окончания облучения), поэтому генератор, использующий в качестве материнского радионуклида ^{225}Ac с примесью ^{227}Ac , должен гарантировать получение ^{213}Bi с низким содержанием как изотопов актиния, так и продуктов распада ^{227}Ac , главным образом, ^{223}Ra . Такой генератор создан в лаборатории радиоизотопного комплекса ИЯИ РАН в результате многолетних испытаний и усовершенствования экспериментальных прототипов.

Постоянно растущее применение генераторов радионуклидов в ядерной медицине связано с тем фактом, что короткоживущие дочерние радионуклиды могут многократно воспроизводиться и использоваться в течение длительного периода времени; это в основном зависит от периода полураспада материнского радионуклида. Работа

большинства генераторов состоит из двух основных стадий: накопления и разделения. Сначала дочерний радионуклид накапливается до достижения подвижного равновесия с материнским. Обычно на этой стадии оба радионуклида находятся вместе в генераторе. Затем дочерний радионуклид отделяется и извлекается из генератора как можно быстрее, чтобы уменьшить потери на распад, и начинается следующий цикл генерации.

Режим работы генератора, разработанного в ИЯИ РАН и названного “Afrabis” (аббревиатура: A — актиний-225, fra — франций-221 и bis — висмут-213), отличается от аналогов. Образование и концентрирование ^{213}Bi происходят в процессе постоянного отделения промежуточного ^{221}Fr от ^{225}Ac , закрепленного на материнской колонке (рис. 1), и его распада.

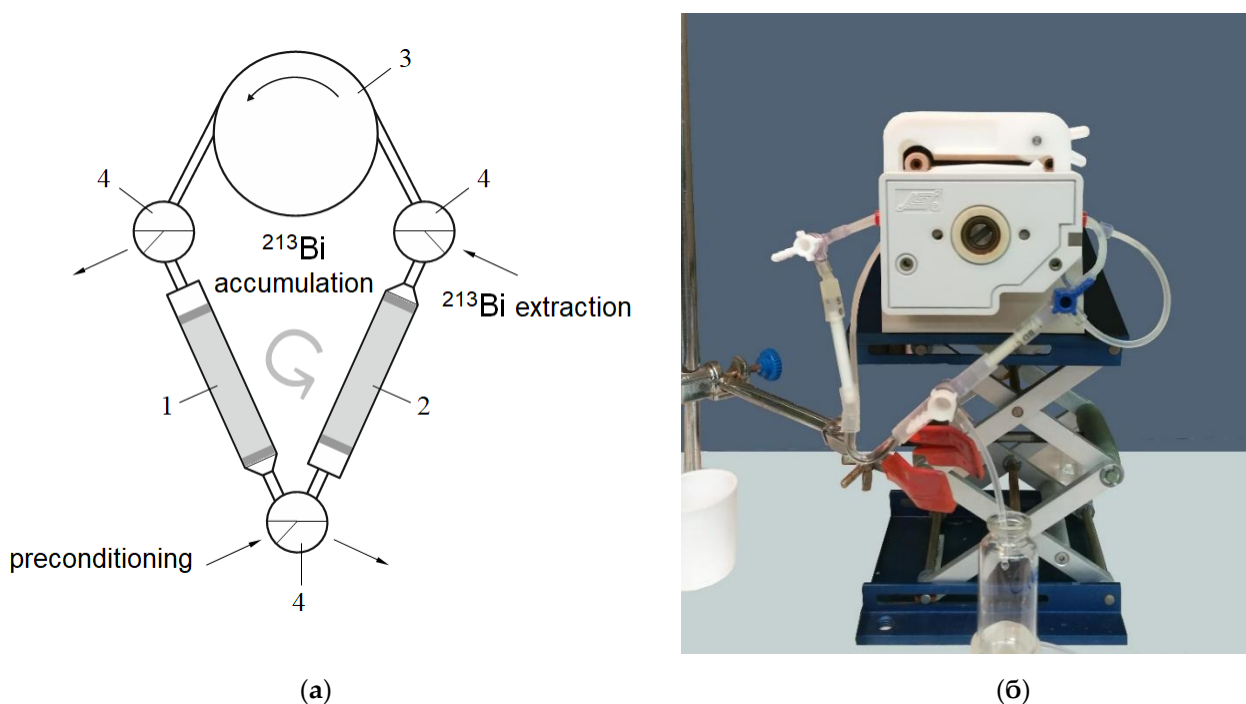


Рисунок 1 - Схема (а) и фотография (б) лабораторного генератора Ac-225/Fr-221/Bi-213 «Afrabis». 1 — хроматографическая колонка с исходным ^{225}Ac ; 2 — хроматографическая колонка для накопления ^{213}Bi ; 3 — перистальтический насос; 4 — трехходовой кран.

В результате динамического накопления, организованного в режиме циркуляции, ^{213}Bi оказывается вымывается из материнской колонки и концентрируется во второй колонке до момента, когда он достигает подвижного равновесия с ^{225}Ac (для ^{213}Bi требуется ~5-6 периодов полураспада). Наконец, ^{213}Bi экстрагируется в небольшом объеме соответствующего комплексообразующего раствора. В целом выход ^{213}Bi складывается из эффективности отдельных этапов, а именно элюирования ^{221}Fr , концентрирования ^{213}Bi и последующего извлечения его из генератора.

2.1.1. Элюирование Fr-221 из колонки, содержащей Ac-225

Сильное удерживание ^{225}Ac необходимо для длительного элюирования ^{221}Fr ; вот почему для исходной колонки была выбрана экстракционно-хроматографическая смола Actinide resin (Triskem Int., Франция), демонстрирующая высокое сродство к Ac(III) в среде минеральных кислот. Поведение ^{221}Fr на Actinide resin изучалось с помощью относительно быстрого элюирования небольшими порциями, и активность ^{221}Fr в каждой порции корректировалась с учетом распада. Типичная форма кривой элюирования ^{221}Fr показана на рисунке 2.

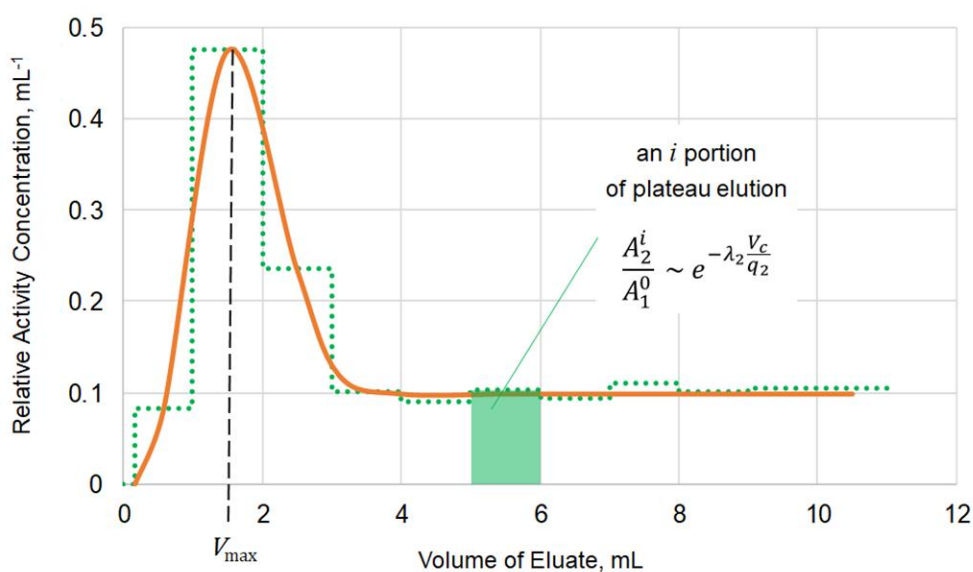


Рисунок 2 - Дифференциальная (мЛ^{-1}) кривая элюирования ^{221}Fr из колонки, содержащей 0,3 мл Actinide resin 0,0025 М раствора NH_4Cl со скоростью $1,0 \pm 0,1$ мл/мин.

Первая часть кривой на рисунке 2 представляет, главным образом, элюирование ^{221}Fr , который находился в подвижном равновесии с ^{225}Ac в начале элюирования. Эта часть ^{221}Fr была вымывается в небольшом объеме элюата, похожем на болюс. Объем V_{max} , соответствующий максимуму пика болюса (рисунок 2), использовался для оценки коэффициента удерживания k' Fr(I):

$$k' = \frac{V_{\text{max}} - V_c}{V_c} = \frac{1 - q_2/Q}{q_2/Q} \quad (1)$$

где V_c обозначает свободный объем упаковки сорбента, доступный для подвижной фазы (элюента), Q обозначает скорость потока элюента, а q_2 обозначает скорость движения ^{221}Fr через сорбент.

Затем кривая элюирования достигла плато, которое обусловлено количеством ^{221}Fr , образующегося во время элюирования, и немедленно вымываемого. Именно ^{221}Fr отвечает за образование ^{213}Bi в генераторе "Afrabis". Активность ^{221}Fr в области плато на кривой

элюирования зависит от времени пребывания V_c/q_2 ^{221}Fr в хроматографической колонке. Значения q_2 , полученные из плато кривой, также служили для оценки $k' \text{ Fr(I)}$. Значения k' , определенные как из болюсной, так и из плато кривой элюирования, были близки.

^{221}Fr легко отделялся от ^{225}Ac , адсорбированного на Actinide resin разбавленными растворами минеральных кислот. Ранее было исследовано элюирование ^{221}Fr из материнской колонки, заполненной неорганическим сорбентом на основе $\text{TiO}_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}$, которое проводили нейтральными растворами NH_4Cl . Тогда были данные о коэффициенте удерживания $k' \text{ Fr(I)}$ на Actinide resin в нейтральных ($\text{pH} \sim 6$) растворах NaCl и NH_4Cl (Рисунок 3).

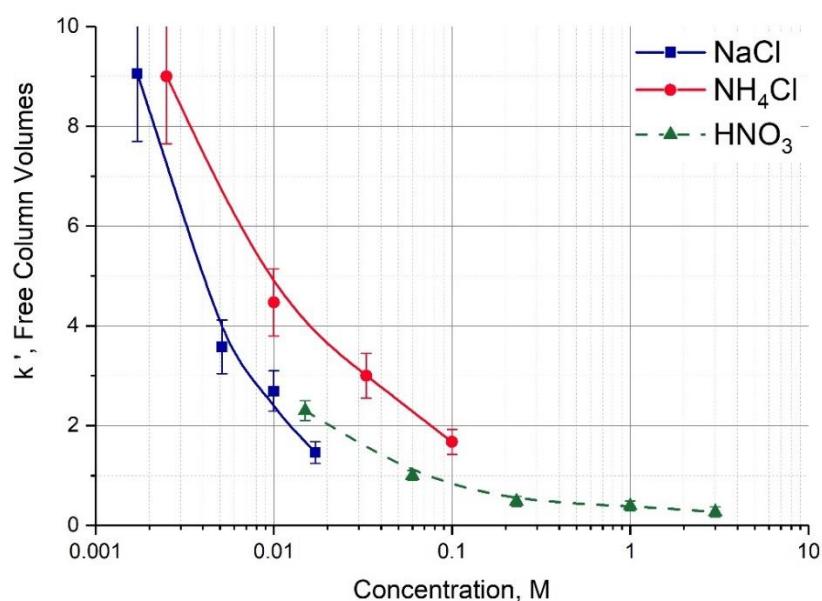


Рисунок 3 - Коэффициент емкости $k' \text{ Fr(I)}$ при сорбции на Actinide resin в зависимости от концентраций NaCl и NH_4Cl .

Эффективность элюирования ^{221}Fr растворами HNO_3 и солей оказалась сопоставимой. Это означает, что возможно использовать нейтральный разбавленный раствор NaCl , например, физиологический раствор, в генераторе “Afrabis” на стадии накопления ^{213}Bi , что снижает радиолитическое воздействие на смолу.

В зависимости от времени пребывания в колонке некоторая часть ^{221}Fr распадается в ^{213}Bi , удержание которого на Actinide resin довольно сильное. Например, значение $k' \text{ Bi(III)}$ в 0,25 М HNO_3 было оценено в $4 \cdot 10^3$ свободных колоночных объемов. Поэтому представляется разумным использовать скорость потока подвижной фазы как можно выше, чтобы уменьшить потери ^{213}Bi на материнской колонке во время стадии накопления, как показано на рисунке 4.

При этом увеличение скорости потока приводит к увеличению объема раствора, проходящего через материнскую колонку, поскольку продолжительность стадии накопления не может быть значительно сокращена и определяется временем, необходимым для достижения подвижного равновесия между ^{213}Bi и ^{225}Ac (~5-6 периодов полураспада ^{213}Bi). Большой объем раствора может, в свою очередь, способствовать проскоку ^{225}Ac и $^{227}\text{Ac}/^{227}\text{Th}$, адсорбированных на Actinide resin (данные о распределении долгоживущих радионуклидов вдоль колонки Actinide resin приведены ниже). Таким образом, выбор оптимальной скорости потока для стадии накопления является компромиссом двух противоположных факторов.

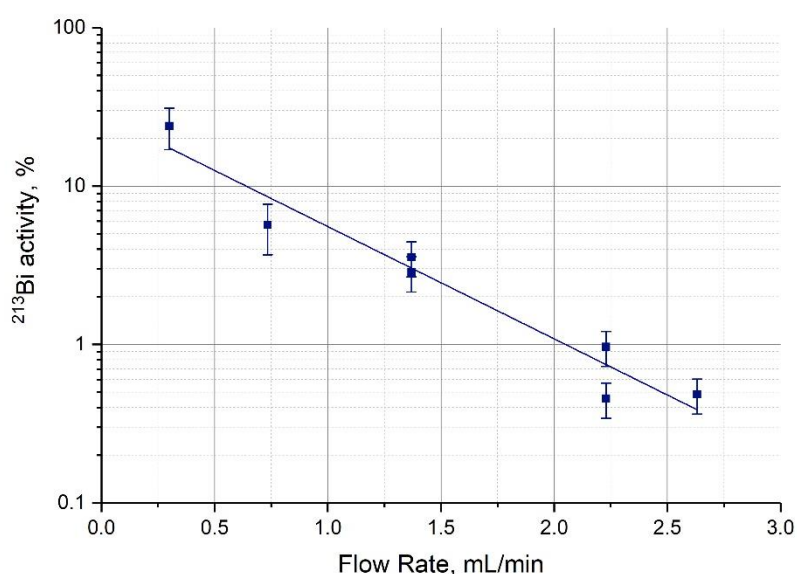


Рисунок 4 - Остаток ^{213}Bi на колонке, содержащий 0,4 мл Actinide resin (% к равновесной активности) в зависимости от скорости потока подвижной фазы (0,25 М HNO_3) на стадии накопления.

2.1.2. Концентрирование Bi-213 отдельно от Ac-225

Следующий этап после отделения ^{221}Fr из материнской колонки состоит в выборе условий для концентрирования и накопления ^{213}Bi . ^{221}Fr может быть позволено достаточно долго перемещаться в определенном резервуаре, например, в форме трубки, чтобы распасться на ^{213}Bi до того, как последний будет сорбирован. Другой подход связан с замедлением ^{221}Fr в соответствующей хроматографической среде, специфичной для ионов тяжелых щелочных металлов. Ранее был протестирован ряд сорбентов, в том числе AMP-PAN (Triskem Int.), Dowex 50×8 и неорганический сорбент, модифицированный никель-калиевым гексацианоферратом(II) (сорбент Т-35 производства компании “Термоксид”, Россия). Настоящая работа посвящена исследованию макропористой катионообменной

смолы AG MP-50, которая также перспективна для удержания ^{213}Bi и последующего его извлечения из генератора.

Для изучения адсорбцию ^{221}Fr и ^{213}Bi на AG MP-50 материнская колонка ^{225}Ac была соединена с четырьмя последовательными колонками с AG MP-50 небольшого объема (0,1 мл). Раствор 0,25 М HNO_3 или 0,017 М NaCl пропускали через хроматографическую систему в течение не менее 4 ч для достижения подвижного равновесия в цепочке $^{225}\text{Ac} \rightarrow ^{221}\text{Fr} \rightarrow ^{213}\text{Bi}$. Затем систему была демонтировали и проводили гамма-спектроскопические измерения каждой колонки. Распределение ^{213}Bi между четырьмя колонками AG MP-50 в зависимости от расхода 0,25 М раствора HNO_3 показано на рисунке 5. Аналогично было получено распределение ^{213}Bi для 0,017 М раствора NaCl .

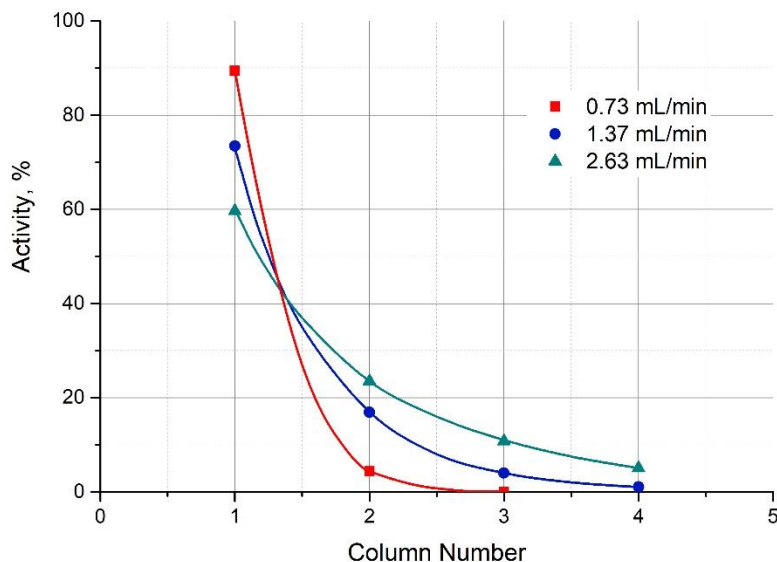


Рисунок 5 - Распределение активности ^{213}Bi на последовательно соединенных колонках с 0,10 мл AG MP-50 в зависимости от скорости потока 0,25 М раствора HNO_3 .

Экспериментальные данные были использованы для оценки коэффициентов удерживания k' Fr(I) на смоле AG MP-50 из 0,25 М раствора HNO_3 и 0,017 М раствора NaCl . Как и следовало ожидать, адсорбция ^{213}Bi на AG MP-50 была высокой, и поэтому можно было установить только верхний предел для k' Bi(III) . Результаты представлены в таблице 1 в сравнении с данными, представленными ранее.

Таблица 1 – Коэффициенты удерживания k' Fr(I) и Bi(III) на различных сорбентах

Стационарная фаза (сорбент)	Мобильная фаза (раствор)	k' Fr(I)	k' Bi(III)
AMP-PAN (Triskem)	0.25 М HNO_3	$2.5 \cdot 10^2$	$>3 \cdot 10^4$

Dowex 50 × 8 (Dow)	0.25 M HNO ₃	10 ²	>6·10 ⁴
T-35 (Termoxid)	1 M NH ₄ Cl, pH 6.8	5·10 ²	>5·10 ⁴
AG MP-50 (BioRad)	0.25 M HNO ₃	4·10 ²	>5·10 ⁴
AG MP-50 (BioRad)	0.017 M NaCl, pH ~6	10 ³	>5·10 ⁴

Согласно полученным результатам, AG MP-50 может служить сорбентом второй колонки для накопления ²¹³Bi. Небольшого количества AG MP-50 в пределах 0,3–0,4 мл достаточно для значительного удержания ²¹³Bi, и это означает, что ²¹³Bi может быть дополнительно извлечен из генератора в более концентрированной форме.

Сравнение сорбции ²²¹Fr на двух катионообменных смолах Dowex 50 × 8 и AG MP-50 из 0,25 M раствора HNO₃ показывает (таблица 1), что значения k' Fr(I) на AG MP-50 в четыре раза выше. Учитывая относительно одинаковое хроматографическое поведение ионов щелочных металлов в азотных и соляных растворах, аналогичная тенденция наблюдается для ионов других щелочных металлов.

2.1.3. Извлечение Bi-213

Преимуществом двухколоночного генератора является возможность осуществлять десорбцию продукта любым из наиболее удобных комплексообразователей. В случае генератора с одной колонкой элюент следует выбирать таким образом, чтобы эффективно переносить дочерний радионуклид в раствор и также минимизировать проскок материнского радионуклида. Если материнский и дочерний радионуклиды находятся в равновесии и одновременно разделены в пространстве, например, они удерживаются разными колонками с сорбентом, то такого ограничения нет. Десорбция ²¹³Bi может быть осуществлена непосредственно хелатором или даже конъюгатом хелатор–белок, в этом случае прямо в колонке происходит мечение, и в элюате получается готовый к применению радиофармпрепарат. После десорбции ²¹³Bi вторая колонка промывается раствором, использованным на стадии его накопления, или заменяется новой, и генератор готов к следующему циклу.

Раствор 0,1 M HCl/0,1 M KI используется для десорбции ²¹³Bi в одноколоночном генераторе. Это решение удобно тем, что Bi(III) образует прочные комплексы с галогенид-ионами, в частности, с иодидами образуются стабильные комплексы BiI₄⁻/BiI₅²⁻, в то время как As(III) не образует таких прочных комплексов. Низкое содержание кислоты в полученном элюате позволяет быстро создать среду, подходящую для мечения (pH 5-7), путем добавления небольшого объема буфера. Исследовали десорбцию ²¹³Bi из второй колонки, содержащей смолу AG MP-50, раствором 0,1 M HCl/0,1 M KI. Ранее была оценена

общая эффективность генераторной системы "Afrabis" при условии, что стадия накопления осуществлялась путем циркуляции 0,25 М раствора HNO_3 в течение ~4 ч, а ^{213}Bi удалялся раствором 0,1 М HCl /0,1 М KI . Скорость десорбции элюента была постоянной и составляла 1 мл/мин. Выход ^{213}Bi увеличивался с увеличением скорости потока на стадии накопления и после 1 мл/мин достигал плато, приближающегося к 75% в первых 0,5 мл элюата и 90% в 3 мл.

Для изучения стабильности системы была проведена серия элюирований с постоянной скоростью потока на стадии накопления и последующей десорбцией продукта (1 мл/мин). Средний выход ^{213}Bi составил $73 \pm 2\%$ в первых 0,5 мл элюата.

Элюирование ^{213}Bi также может быть выполнено 1 М раствором HCl . Преимуществом такого подхода является высокая стабильность 1 М раствора HCl в отличие от 0,1 М HCl /0,1 М KI , а небольшой объем элюента (0,5–1,0 мл) может быть быстро выпарен с помощью специального нагревателя. Значения массовых коэффициентов распределения D_m , мл/г, Bi(III) при сорбции на AG MP-50 в зависимости от концентраций HCl приведены на рисунке 6. Можно видеть, что D_m Bi(III) становится незначительным при концентрации HCl выше 0,5 М. В то же время удержание исходного As в 1 М HCl ниже, чем в 0,1 М HCl /0,1 М KI , что может повлиять на срок службы генератора с одной колонкой. В случае двухколоночного генератора такой проблемы нет, и эффективность десорбции 1 М HCl так же высока, как и для 0,1 М раствора HCl /0,1 М KI .

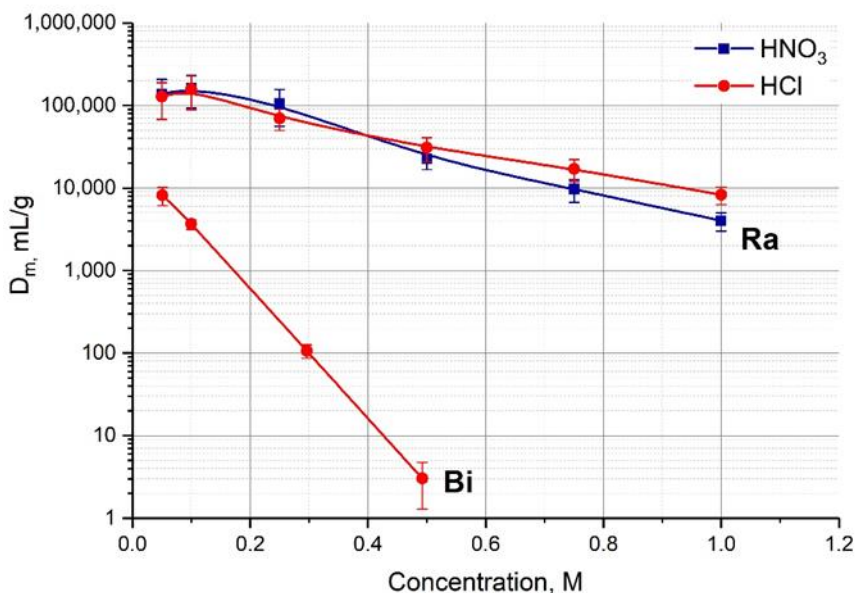


Рисунок 6 - Коэффициенты массового распределения D_m , мг/мл, Ra(II) и Bi(III) при сорбции на AG MP-50 в зависимости от концентраций HCl или HNO_3 .

1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7,10-тетрауксусная кислота (DOTA) и диэтилентриаминпентауксусная кислота (ДТПА) наиболее часто используются в клинической медицине, хотя большое число новых хелатных лигандов для Bi(III) синтезируется и в настоящее время активно изучается. Именно поэтому эти соединения были взяты в качестве тестовых хелаторов для десорбции Bi из второй колонки генератора “Afrabis”.

Лиганд ДТПА образует стабильный комплекс с Bi(III) ($\lg K$ (Bi-ДТПА) = 35,2), который образуется за несколько минут уже при комнатной температуре. Благодаря своей быстрой кинетике ДТПА хорошо подходит для динамического хелатирования, т.е. для десорбции ^{213}Bi из второй колонки генератора “Afrabis”, в отличие от статического хелатирования, выполняемого в условиях раствора. Эффективность элюирования Bi из колонки, заполненной AG MP-50, в зависимости от концентрации ДТПА и pH элюента представлена на рисунке 7. Даже при концентрации 10^{-5} М эффективность десорбции близка к 90% (распределение ^{213}Bi в других частях хроматографической системы не учитывается) и увеличивается с увеличением концентрации лиганда. Эффективность десорбции также незначительно возрастает с увеличением значения pH раствора. Этот эффект, вероятно, связан с кинетикой комплексообразования. При постоянной концентрации ДТПА скорость образования комплексов уменьшается с повышением pH. Аналогичная зависимость наблюдается для кинетики образования комплексов ДТПА с лантаноидами.

Интегральные (% активности в элюате) и дифференциальные (%/0,1 мл) кривые элюирования ^{213}Bi показаны на рисунке 8. Типичное элюирование проводили 10^{-5} М ДТПА с pH 5,3. Около 85% ^{213}Bi элюируется первым 1,0 мл раствора. Для сравнения, на том же рисунке показаны кривые элюирования ^{213}Bi с 0,1 М HCl/0,1 М HI для обычного генератора с одной колонкой на основе AG MP-50. Можно заметить, что по сравнению с йодидными комплексами кинетика образования комплекса Bi-ДТПА медленнее, но общая эффективность десорбции раствором ДТПА выше, чем для 0,1 М HCl/0,1 М KI.

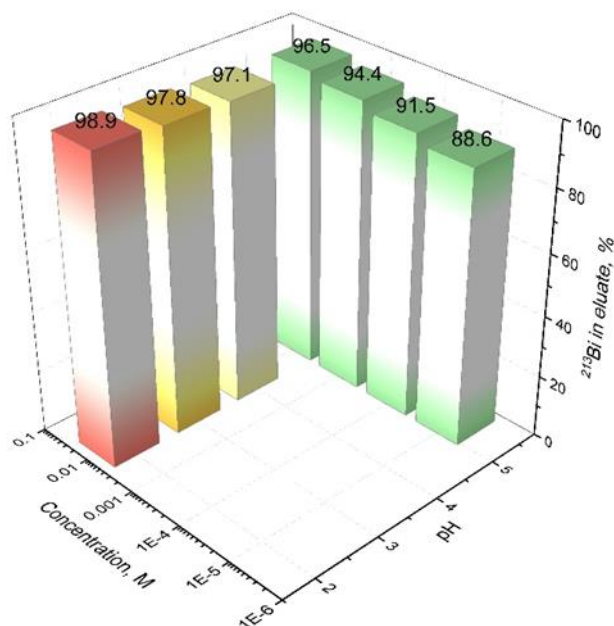


Рисунок 7 - Эффективность элюирования Bi из колонки с 0,4 мл AG MP-50 зависит от концентрации ДТРА и рН элюента. Объем раствора ДТРА составляет 5 мл; скорость потока — $1,0 \pm 0,1$ мл/мин.

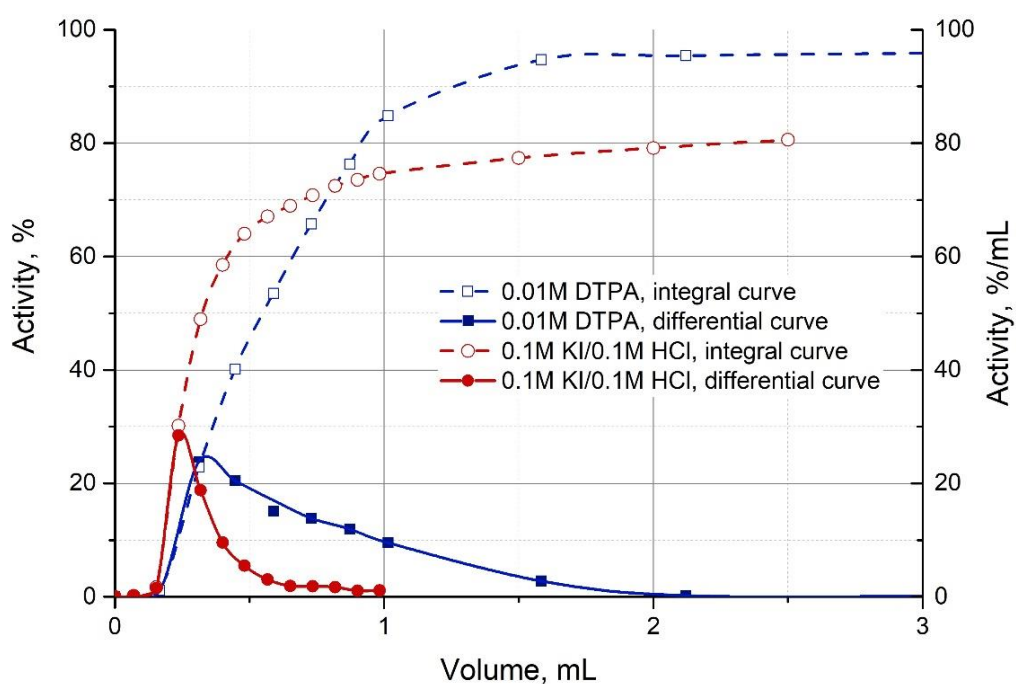


Рисунок 8 - Интегральные (% активности в элюате, пунктирные линии) и дифференциальные (%/мл, сплошные линии) кривые элюирования Bi 0,1 М HCl/0,1 М KI и 0,01 М ДТРА (рН 5,3) из колонки с 0,33–0,4 мл AG MP-50. Скорость потока — $1,0 \pm 0,1$ мл/мин. Активность ^{213}Bi была скорректирована на распад.

Другим широко используемым лигандом является DOTA, аэафраунэфир, который часто называют "золотым стандартом" для многих катионов. Он образует стабильные

комплексы ($\text{LGK (Bi-DOTA)} = 30,3$), в то время как его основным недостатком является низкая скорость связывания с большинством радионуклидов. Таким образом, согласно литературным данным, комплексообразование с Bi необходимо проводить при нагревании и при 60-100°C это займет 5-15 минут. По этой причине нецелесообразно проводить десорбцию Bi(III) раствором DOTA в динамических условиях. Однако сорбент AG MP-50 может быть быстро удален из колонки, и мечение можно провести в статических условиях путем смешивания сорбента с раствором лиганда при нагревании. Установлено, что десорбция 3 мл 10^{-5} М раствора DOTA (pH 5,3) в статических условиях при температуре 90 ± 3 °C приводит к связыванию $80 \pm 3\%$ ^{207}Bi за 5 мин. В этом случае нет необходимости отделять незакомплексованную часть радионуклида, так как она остается связанной на катионообменном сорбенте.

2.1.4. Радионуклидная чистота Bi-213, извлеченного из генератора “Afrabis”

Это вопрос ближайшего будущего, когда часть ^{225}Ac , применяемая в качестве источника для генерации ^{213}Bi , будет содержать примесь долгоживущего ^{227}Ac . В этом случае к радионуклидной чистоте элюата ^{213}Bi будут предъявляться более строгие требования. В генераторе “Afrabis”, благодаря неагрессивной подвижной фазе (слабокислый или нейтральный солевой раствор), используемой для стадии накопления ^{213}Bi , $^{225,227}\text{Ac}$ прочно связаны с колонкой Actinide resin. Ранее было установлено, что менее 0,2% актиния вымывается из материнской колонки после одного месяца ежедневных четырехчасовых циклов генерации. Возможный проскок актиния эффективно удерживается на второй колонке, предотвращая попадание его в продукт ^{213}Bi .

Влияние относительно долгоживущих продуктов распада ^{227}Ac , а именно ^{227}Th и ^{223}Ra , на радионуклидную чистоту элюата ^{213}Bi также имеет важное значение. Начиная с начального соотношения $^{227}\text{Ac}/^{225}\text{Ac} \sim 0,2\%$ при ЕОВ и предполагая нулевое присутствие ^{227}Th и ^{223}Ra в момент загрузки генератора, содержание ^{227}Ac , ^{227}Th и ^{223}Ra увеличивается до 4,2%, 2,8% и 1,7% соответственно к концу месяца работы генератора. ^{227}Th удерживается сорбентами обеих колонок не менее прочно, чем актиний. Напротив, адсорбция ^{223}Ra в большей степени зависит от кислотности раствора. Так, для 0,25 М раствора HNO_3 , циркулирующего в системе на стадии накопления ^{213}Bi , значение $k' \text{ Ra(II)}$ на Actinide resin находится в пределах 20-30, т.е. ^{223}Ra довольно легко элюируется из исходной колонки.

Сканирование общей активности, производимой $^{225,227}\text{Ac}$ и ^{227}Th , постоянно адсорбированными на колонке с Actinide resin, в зависимости от количества элюирований генератора или общего объема 0,25 М раствора HNO_3 , прошедшего через колонку, показано на рисунке 9. Можно заметить, что начальное расположение $^{225,227}\text{Ac}$ и ^{227}Th в первой трети колонны слегка смещается после прохождения 6 л раствора.

Поскольку ^{223}Ra удаляется в каждом цикле генерации из колонки с Actinide resin, хроматографическая система не работает как двойная ловушка, как в случае радиоизотопов актиния и тория. ^{223}Ra концентрируется вместе с ^{213}Bi на второй колонке AG MP-50. Согласно результатам, представленным на рисунке 6, значение $D_m \text{ Ra(II)}$ в 0,25 М растворе HNO_3 достигает 10^5 мл/г, в то время как значение $D_m \text{ Ra(II)}$ в растворе 0,1 М $\text{HCl}/0,1$ М HI , используемом для элюирования ^{213}Bi , снижается до $1,2 \cdot 10^4$ мл/г. Хотя адсорбция радия на AG MP-50 довольно сильная, возможен некоторый проскок ^{223}Ra в элюат ^{213}Bi , особенно когда ^{213}Bi элюируется определенными растворами лигандов, такими как ДТРА.

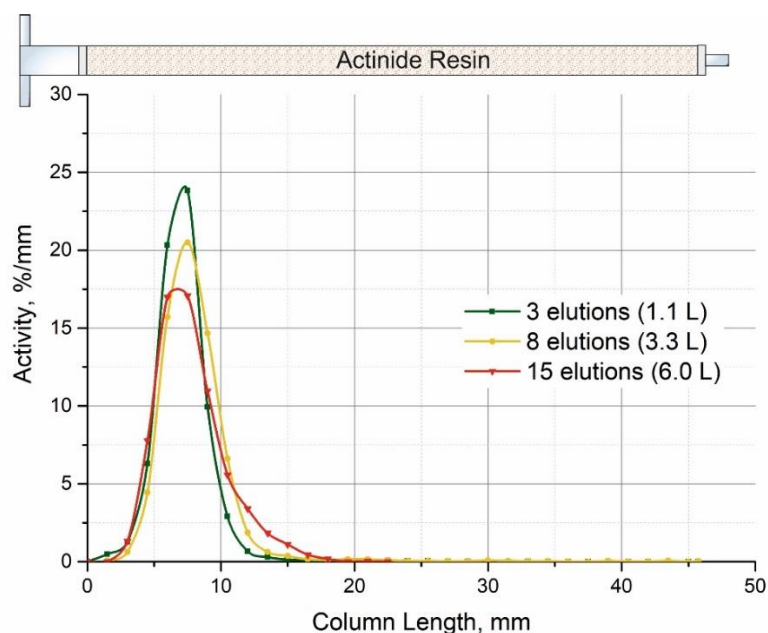


Рисунок 9 - Распределение активности по длине колонки Actinide resin (0,4 мл) в генераторе “Afrabis” в зависимости от количества элюирований или общего объема 0,25 М азотной кислоты, пропущенной через колонку.

Рассматривались две возможности периодического удаления ^{223}Ra из генератора. Первый способ состоял в замене второй колонки AG MP-50 на новую после каждого цикла генерации, и, следовательно, ^{223}Ra , произведенный из ^{227}Th между циклами, будет перенесен во вторую колонку. Во втором случае материнская колонка может быть предварительно подготовлена перед циклом генерации, как показано на рисунке 1, т.е. ее можно предварительно промыть 0,25 М HNO_3 или физиологическим раствором для удаления ^{223}Ra из системы. В этом случае ^{223}Ra , произведенный из ^{227}Th только за один цикл, концентрируется во второй колонке и накапливается от одного цикла к другому. Наконец, мы можем объединить эти две возможности. Рисунок 10 иллюстрирует оценки максимального количества ^{223}Ra , находящегося в генераторе “Afrabis” в течение месяца

работы, исходя из предположения, что ^{213}Bi выделяют один раз в день, а продолжительность одного цикла составляет четыре часа.

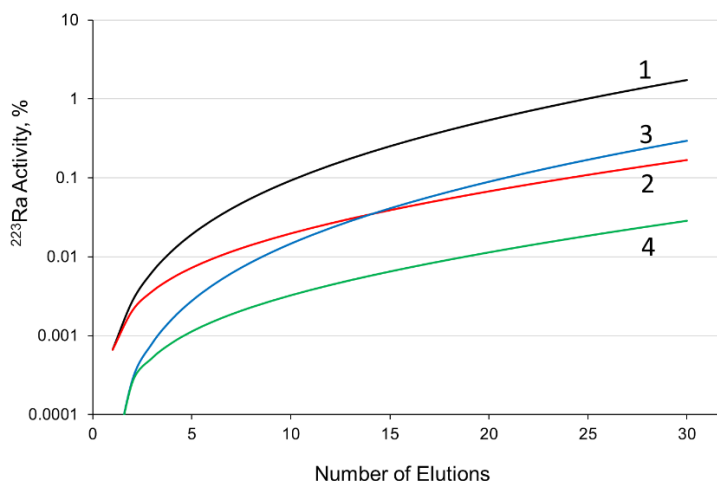


Рисунок 10 - Оценка максимального количества ^{223}Ra в генераторе “Afrabis”, производящем ^{213}Bi один раз в день в четырехчасовом цикле: 1 — без предварительной подготовки материнской колонки или замены второй колонки (черная линия); 2 — с заменой второй колонки после каждого цикла (красная линия); 3 — с предварительной подготовкой материнской колонки перед каждым циклом (синяя линия); 4 - с предварительной подготовкой материнской колонки и заменой второй колонки каждый раз (зеленая линия).

Очевидно, что наименьшее содержание ^{223}Ra достигается как за счет предварительной подготовки материнской колонки, так и за счет замены второй колонки. Однако техническое обслуживание генератора во втором случае становится довольно трудоемким, и именно поэтому для экспериментальных испытаний была выбрана схема, включающая только предварительную подготовку. В результате многомесячной работы генератора в соответствии с процедурой, было обнаружено, что примеси ^{225}Ac , ^{227}Th и ^{223}Ra в 0,5 мл элюата ^{213}Bi не превышали $10^{-6}\%$ (предел обнаружения), в то время как примесь ^{227}Ac , оцененная по исходному соотношению $^{227}\text{Ac}/^{225}\text{Ac}$, составляла менее $10^{-8}\%$.

Эффективность элюирования ^{213}Bi для генератора с одноколонного генератора ($67 \pm 2\%$ в 0,5 мл) несколько ниже, чем для генератора “Afrabis” ($73 \pm 2\%$ в 0,5 мл). В то же время оценка проскока материнского ^{225}Ac ($< 3,5 \times 10^{-5}\%$) согласуется с литературными данными, которые были получены для более высокой загруженной активности ^{225}Ac . Результирующий предел содержания ^{225}Ac для генераторной системы “Afrabis” заметно ниже ($< 10^{-6}\%$).

Разница в степени очистки от ^{223}Ra , который является продуктом распада ^{227}Ac , является значительной; для генератора с одной колонкой концентрация активности ^{223}Ra в первой порции элюата ^{213}Bi составляет 10^{-4} - $10^{-3}\%$, в то время как для генератора “Afrabis” соответствующее значение составляет $< 10^{-6}\%$. Полученные результаты легко объясняются

теоретически. Ac(III), Th(IV) и Ra(II) не образуют сильных йодидных и хлоридных комплексов, в отличие от Bi(III). Следовательно, удерживание этих ионов сильноокислым катионообменным сорбентом из раствора 0,1 М NaI/0,1 М HCl увеличивается с увеличением их зарядов в порядке Ra(II) < Ac(III) < Th(IV).

Можно сделать вывод, что разработанный генератор “Afrabis” обеспечивает ^{213}Bi с более высокой радионуклидной чистотой, чем по сравнению с обычным генератором. Содержание материнского радионуклида в растворе ^{213}Bi по меньшей мере на один порядок ниже, а ^{223}Ra по меньшей мере на два порядка ниже. В то же время эффективность извлечения ^{213}Bi из обоих генераторов одинакова.

2.2. Исследование «обратного» Ac-225/Bi-213 генератора на основе сорбента Термоксид-39

По оценкам [Morgenstern et al., Curr. Radiopharm., 2018, 11, 200], для эффективной терапии требуется активность ^{213}Bi до 6 ГБк (maximum tolerated dose, MTD) в радиофармпрепарате, вводимом пациенту. При этом максимальная активность ^{225}Ac , загружаемая в генератор, не превышает 4 ГБк, что связано не только с текущими возможностями производства ^{225}Ac , но и с влиянием радиационных и радиолитических процессов, протекающих в сорбенте. Одним из преимуществ неорганических сорбентов является их высокая радиационная стойкость по сравнению с органическими сорбентами, применяемыми в $^{225}\text{Ac}/^{213}\text{Bi}$ генераторах [Vasiliev et al., Solv. Extr. Ion Exch., 2021, 39, 353]. Как было показано ранее (Отчет ЛРИК за 2020, раздел 4.2), использование циркуляции в «обратном» $^{225}\text{Ac}/^{213}\text{Bi}$ генераторе на основе неорганического сорбента Т-39 (96% ZrO_2 и 4% Y_2O_3) производства НПФ «Термоксид» позволяет увеличить выход продукта ^{213}Bi . Для совершенствования циркулирующей схемы обратного генератора была исследована более углубленно кинетика сорбции висмута данным сорбентом.

Сорбция ионов ряда тяжелых металлов, склонных к образованию гидроксокомплексов, коллоидных или псевдоколлоидных частиц, на неорганических сорбентах проходит обычно в несколько стадий и лимитируется наиболее медленной из них [Денисов2016]. Данные по сорбции ионов висмута в зависимости от pH и кинетические кривые сорбции, полученные в работе [Бетенеков и др. Радиохимия, 2019, 61, 159], свидетельствуют о поведении висмута, типичном для гидроксидных сорбентов и гидролизующегося сорбата, причем в нитратных растворах гидролиз висмута протекает при более низком значении pH, чем в хлоридных. Зависимость массового коэффициента распределения K_D ионов ^{213}Bi при сорбции на Т-39 от концентрации растворов азотной кислоты, полученная в статических условиях, представлена на рисунке 11а. Для области концентраций 0.05-0.1 М HNO_3 значения K_D составили $\sim (1-2) \cdot 10^2$ мл/г. Учитывая, что

заметная сорбция ^{225}As , а также ^{227}Th и ^{223}Ra , начинается при $\text{pH} > 2$, применение сорбента Т-39 в обратном генераторе представляется оправданным. Эти значения K_D получены для времени перемешивания 40 мин. Поскольку в динамических условиях время контакта раствора, протекающего через хроматографическую колонку, с сорбентом может играть существенную роль, была изучена кинетика сорбции висмута (^{207}Bi) на сорбенте Т-39 из раствора 0.1 М HNO_3 (рис. 11б).

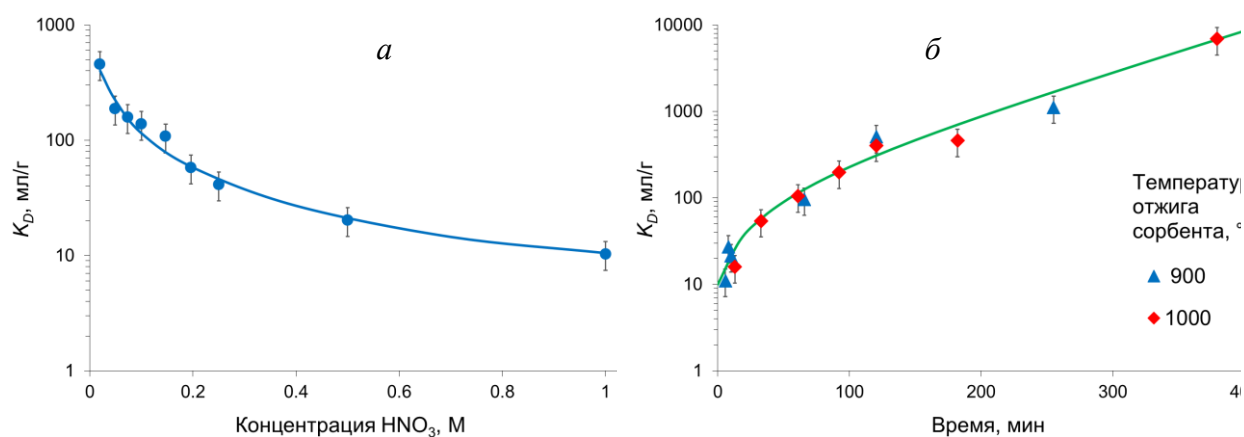
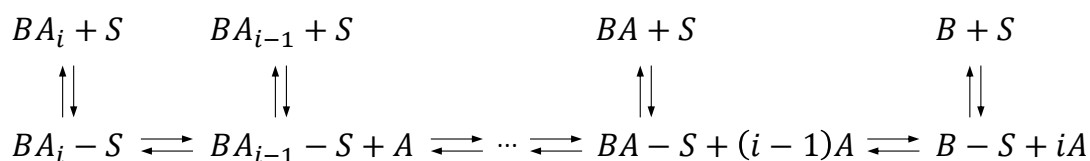


Рисунок 11 - Массовые коэффициенты распределения Bi(III) , определенные в статических условиях: *a* – зависимость от концентрации HNO_3 ; *б*) – зависимость от времени перемешивания.

Как следует из графика на 11б, при малых временах контакта фаз значения K_D Bi(III) снижаются. Объем сорбента в колонке обратного генератора должен быть достаточно большим, чтобы обеспечить нужное время контакта для эффективного удерживания ^{213}Bi , и в то же время минимально возможным, чтобы затем десорбировать ^{213}Bi в малом объеме раствора. Количественные оценки были сделаны с помощью предложенного механизма сорбции висмута.

2.2.1. Упрощенный механизм сорбции висмута

Положим, что ион висмута (B) может быть связан с сорбционным центром (S) сорбента Т-39 либо непосредственно $B - S$, либо через сольватные частицы $BA_i - S$ (A – сольватная частица, $i = 1 \div n$ – длина цепочки), как схематично изображено на рисунке 12. Состояния $BA_i - S$ и $B - S$ условно разделим на слабосорбируемое и сильносорбируемое, а механизм перехода из первого состояния во второе представим в виде следующих реакций:



При сорбции радиоизотопов висмута число сорбционных центров S и сольватных частиц A значительно превосходит число сорбируемых ионов B и практически не меняется. Допустим, что образование $B-S$ необратимо, в этом случае переход из слабо- в сильносорбируемое состояние в определенных пределах можно описать последовательными реакциями первого порядка, причем константы k скорости каждой стадии можно приближенно считать одинаковыми:

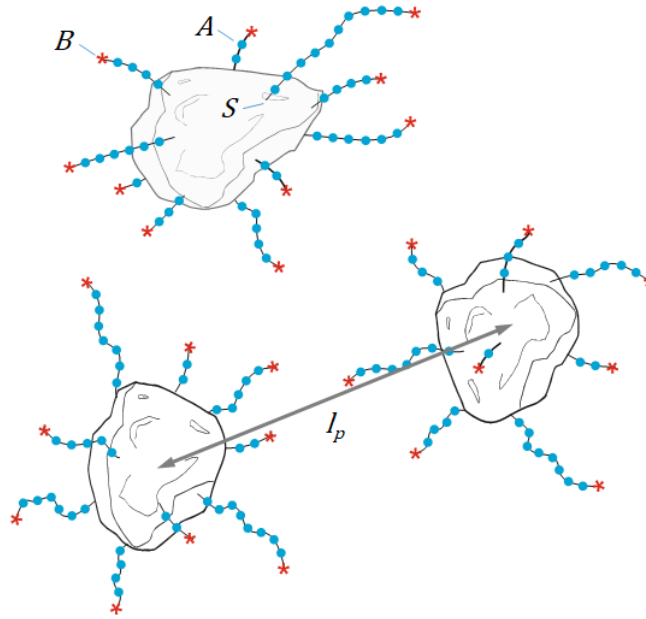
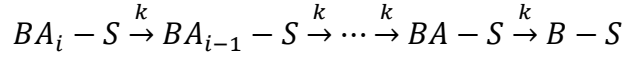


Рисунок 12 - Схема сорбции висмута на гранулах сорбента в статических условиях. Обозначения: B – ион висмута; S – сорбционный центр; A – сольватная частица; l_p – среднее расстояние между гранулами сорбента.

Обозначим количества слабосорбированных $\sum_{i=1}^n N(BA_i)$ и сильносорбированных $N(B)$ ионов через N_s и N_m , соответственно. Положим, что все возможные длины цепочек BA_i равновероятны, тогда $N(BA) = \frac{N_s}{n}$. Наконец, допустим, что максимальная длина n цепочки пропорциональна среднему расстоянию l_p между гранулами сорбента (рис. 12). При равномерном распределении гранул в растворе (например, при перемешивании) $l_p \sim d_g \sqrt[3]{\frac{V_L}{V_s}}$, где d_g – эквивалентный диаметр одной гранулы сорбента, V_s – истинный объем сорбента, V_L – объем раствора, приведенного в контакт с сорбентом. Скорость $\frac{dN_m}{dt}$ необратимой сорбции пропорциональна $N(BA)$, т.е. упрощенное уравнение кинетики сорбции записывается в виде:

$$\frac{dN_m}{dt} = \frac{k}{d_g} \sqrt[3]{\frac{V_s}{V_L}} N_s = k_m N_s \quad (2),$$

где k_m – кажущаяся константа скорости необратимой сорбции. Для сравнения сорбционных экспериментов, проведенных в различных статических условиях (разные количества сорбента и раствора), связь кажущихся констант скорости сорбции определяется выражением:

$$\frac{k_{m1}}{k_{m2}} = \sqrt[3]{\frac{V_{s1}}{V_{L1}} \cdot \frac{V_{L2}}{V_{s2}}} \quad (3)$$

В начальный момент времени раствор, содержащий исходное количество N^0 ионов висмута, приводят в контакт с сорбентом массой m_s . Часть ионов $1 - \delta_p = N_s^0/N^0$ адсорбируется, другая часть $\delta_p = N_L^0/N^0$ остается в растворе в соответствии с коэффициентом распределения, верным для слабой сорбции: $K_{Ds} = \frac{N_s^0}{N_L^0} \frac{V_L}{m_s}$. Одновременно часть слабосорбированных ионов начинает переходить в сильносорбируемое состояние в соответствии с уравнением (2). Общее число адсорбированных ионов в произвольный момент времени составляет $N_s + N_m$, а зависимость общего коэффициента распределения от времени выражается в виде:

$$K_D = \left(K_{Ds} + \frac{V_L}{m_s} \right) e^{k_m \frac{K_{Ds} m_s}{K_{Ds} m_s + V_L} t} - \frac{V_L}{m_s} \quad (4)$$

Определяя экспериментально значения K_D в разные моменты времени (рис. 11б), из уравнения (4) находим величину кажущейся константы k_m скорости необратимой сорбции.

Для использования в колоночных экспериментах величины k_m , полученной в статических условиях, рассмотрим схему на рисунке 13.

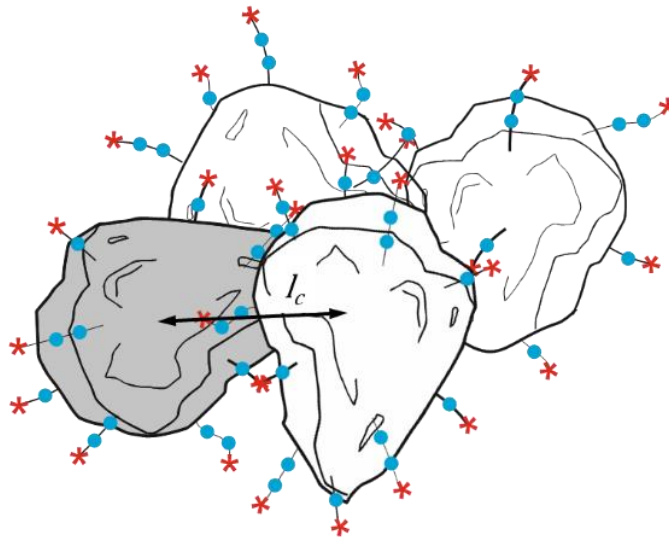


Рисунок 13 - Схема сорбции висмута на гранулах сорбента в хроматографической колонке (l_c – среднее расстояние между гранулами сорбента в колонке).

При естественном заполнении объема хроматографической колонки средний размер свободного пространства между гранулами сорбента: $l_c \sim d_g \sqrt[3]{\frac{1-\varepsilon}{\varepsilon}}$, где ε – порозность, или доля свободного объема сорбента в колонке. Тогда уравнение кинетики сорбции записывается в виде:

$$\frac{dN_m}{dt} = \frac{k}{d_g} \sqrt[3]{\frac{1-\varepsilon}{\varepsilon}} N_s = k_c N_s \quad (1a),$$

где k_c – кажущаяся константа скорости необратимой сорбции в динамических условиях протекания раствора в колонке. Связь констант k_m и k_c определяется выражением:

$$\frac{k_m}{k_c} = \sqrt[3]{\frac{V_{s1}}{V_{L1}} \cdot \frac{\varepsilon}{(1-\varepsilon)}} = \sqrt[3]{\frac{V_{c1}}{V_{L1}}} \quad (2a),$$

где V_{c1} – свободный объем сорбента, использованного в статических экспериментах (т.е. это свободный объем, который возник бы, если бы не было перемешивания, и сорбент осел, образовав естественную упаковку).

Кроме того, на кинетику сорбции в колонке накладывается формирование распределения вещества в сорбенте, протекающее во времени. На приведенных ниже примерах показан характер возникающих распределений.

Прямоточная схема движения через хроматографическую колонку. В некоторый момент времени в колонку со скоростью Q начинает поступать раствор адсорбируемого вещества с концентрацией c_0 . Рассмотрим два крайних режима движения и распределения вещества в колонке: режимы идеального смешения и идеального вытеснения (рис. 14).

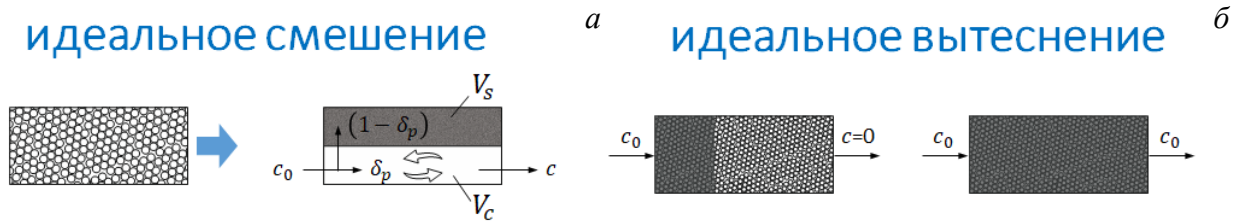


Рисунок 14 - Иллюстрация прямоточного движения раствора в хроматографической колонке и распределения вещества между неподвижной фазой (сорбентом) и подвижной фазой (раствором) в режиме идеального смешения (а) и идеального вытеснения (б).

При движении в режиме идеального смешения (рис. 14а) раствор, поступающий в хроматографическую колонку, мгновенно перемешивается в свободном объеме V_c сорбента. Баланс по веществу N_{col} в колонке записывается в виде: $dN_{col} = (c_0 -$

$\frac{\delta_p N_{col}}{V_c} Q dt$, откуда зависимость вещества $N_s = (1 - \delta_p) N_{col}$, адсорбированного в колонке, от времени имеет вид:

$$N_s = c_0 K_D m_s \left(1 - e^{-\frac{\delta_p Q}{V_c} t} \right) \quad (5)$$

В режиме идеального вытеснения (рис. 14б) движение вещества происходит в двух временных интервалах. Сначала вещество постепенно заполняет сорбент со скоростью $q < Q$, из колонки вытекает пустой раствор, а количество N_{col} вещества в колонке линейно растёт со временем:

$$N_{col} = c_0 Q t \quad (6)$$

Положим, что частица вещества либо движется со скоростью Q потока, либо находится в адсорбированном состоянии и не движется [Сакодынский, 1993]. В этом случае скорость q движения вещества является величиной, усредненной по времени, доля δ_p неадсорбированного вещества оказывается равной его подвижности: $\delta_p = R = q/Q$, а выражение для адсорбированного вещества можно записать в виде:

$$N_s = (1 - \delta_p) N_{col} = (1 - \delta_p) c_0 Q t \quad (6a)$$

В момент $t = \frac{V_c}{q}$ фронт вещества выходит из колонки, и далее концентрация вещества, входящего в колонку и выходящего из нее, одинакова и равна c_0 , а количество адсорбированного вещества постоянно:

$$N_s = c_0 K_D m_s \quad (7)$$

График на рисунке 15 иллюстрирует зависимость доли вещества, адсорбированного в хроматографической колонке при прямоточном движении раствора в режимах идеального смешения и идеального вытеснения (в расчете использованы значения порозности и насыпной плотности, характерные для сорбентов типа «Термоксид»).

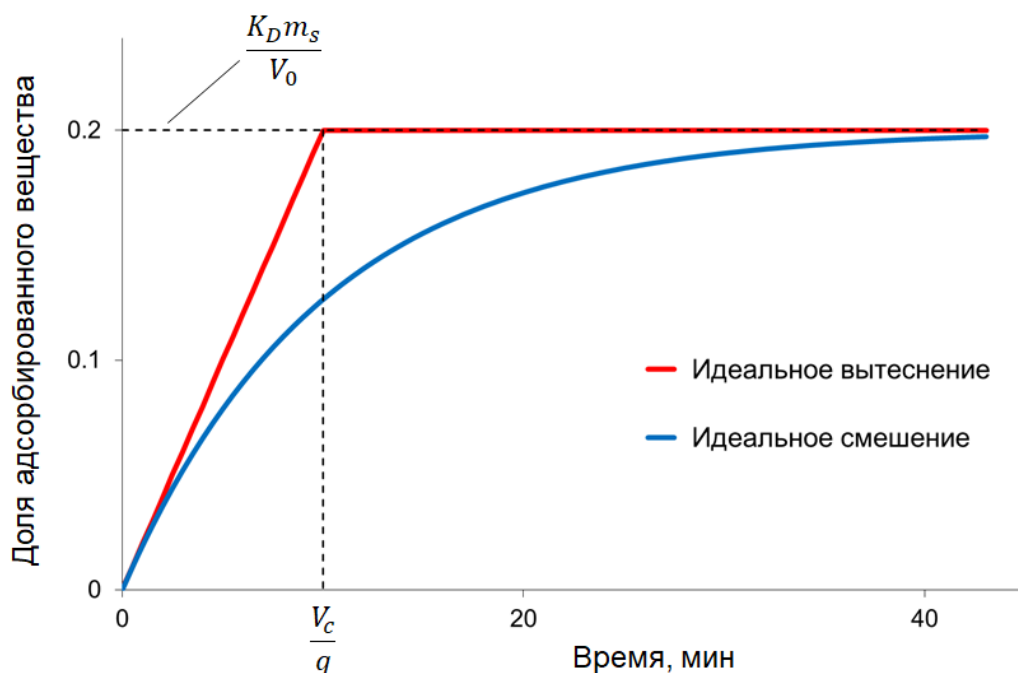


Рисунок 15 - Доля адсорбированного вещества, рассчитанная для режимов идеального смешения и идеального вытеснения, в зависимости от времени пропускания раствора через хроматографическую колонку.

Рассматриваемые режимы являются предельными вариантами, поэтому реальное поведение вещества в колонке можно представить как их суперпозицию, иными словами, экспериментальные точки будут ложиться в область, ограниченную синей и красной кривыми.

Циркулирующая схема движения через хроматографическую колонку, изображенная на рисунке 16а, была проанализирована в сравнении с прямоточной, в расчетах, результаты которых приведены на рис. 16б, были использованы те же характеристики сорбента и значение скорости подвижной фазы. В случае режима идеального смешения и в сосуде с раствором, и в колонке с сорбентом, баланс по веществу в колонке записывается в виде:

$$dN_{col} = \left(\frac{N_L}{V_0} - \frac{\delta_p N_{col}}{V_c} \right) Q dt$$
, причем $dN_{col} = -dN_L$, т.е. на сколько вещества прибавилось в колонке, на столько его уменьшилось в растворе, так как система замкнута.

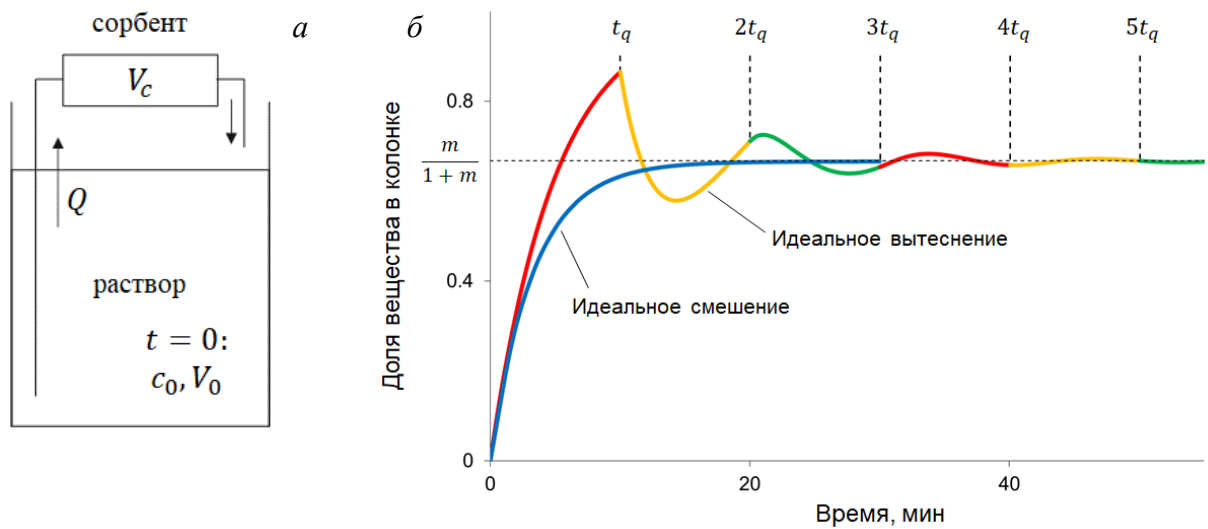


Рисунок 16 - Движение по замкнутому контуру, состоящему из сосуда с раствором и хроматографической колонки: *а* – схема; *б* – доля вещества, удерживаемого сорбентом в режиме идеального смешения и идеального вытеснения, в зависимости от времени циркуляции.

Зависимость количества вещества в колонке выражается в виде:

$$N_{col} = N_0 \frac{V_c}{(\delta_p V_0 + V_c)} \left(1 - e^{-\left(\frac{1}{V_0} + \frac{\delta_p}{V_c}\right) Q t} \right) \quad (8),$$

из этого количества: $N_s = (1 - \delta_p) N_{col}$ находится в адсорбированном виде. Со временем система приходит к равновесию, при котором доля вещества в колонке равна:

$$\frac{N_{col}}{N_0} = \frac{m}{1+m}, \quad \text{где } m = \frac{V_c}{\delta_p V_0} \quad (9)$$

Далее рассмотрим случай, когда в сосуде с раствором происходит идеальное смешение, а вещество в сорбенте движется в режиме идеального вытеснения. В колонке формируется профиль концентрации, зависящий от времени, для его нахождения использовали математический аппарат, приведенный в Отчете ЛРИК за 2020, раздел 4.3. В начальный момент вещество с концентрацией c_0 со скоростью Q поступает в сорбент, где его скорость становится q , а концентрация $c_0 \frac{Q}{q}$. Затем сорбент начинает заполняться веществом, его фронт V_e достигнет края сорбента спустя время $t_q = \frac{V_c}{q}$. Во временном интервале $0 < t \leq t_q$ из колонки в сосуд поступает пустой раствор, и концентрация в сосуде уменьшается по экспоненте: $c = c_0 e^{-\frac{Q}{V_0} t}$. Обозначим для удобства: $p = \frac{Q}{V_0}$, $x = pt$ (x – безразмерный параметр времени), и заметим, что $pt_q = \frac{V_c Q}{q V_0} = m$, поскольку выше было показано, что $\delta_p = q/Q$.

В сорбенте образуется диапазон с веществом $0 < V \leq V_e$ и диапазон без вещества $V_e < V \leq V_c$. В произвольный момент t_s , предшествующий моменту t , в сорбент поступает вещество с концентрацией $c(t_s)$, в дифференциальном элементе dV , находящемся в начальном слое сорбента ($V = 0$), возникает концентрация $\frac{dN}{dV} = \frac{Q}{q} c(t_s) = \frac{Q}{q} c_0 e^{-pt_s}$. К моменту t этот элемент dV , двигаясь со скоростью q , переместится в точку V : $t - t_s = \frac{V}{q}$. Подставляя, находим концентрацию вещества в диапазоне $0 < V \leq V_e$, как функцию времени и координаты:

$\frac{dN}{dV} = \frac{Q}{q} c_0 e^{-p\left(t - \frac{V}{q}\right)} = \frac{Q}{q} c_0 e^{-\left(x - \frac{p}{q}V\right)}$. Оказывается, что профиль концентрации вещества в сорбенте является слепком концентрации в сосуде, менявшейся со временем, за период времени не больше, чем t_q .

Интервал $t_q < t \leq 2t_q$ или $m < x \leq 2m$.

Раствор. В момент t_q фронт V_e достигает края сорбента $V = V_c$ и переходит в точку $V = 0$. В сосуд возвращается раствор с концентрацией c_0 , т.е. с той же концентрацией, что зашла в сорбент в начальный момент. К этому моменту концентрация в сосуде падает до $c(t_q) = c_0 e^{-m}$, а зависимость концентрации от времени в этом интервале имеет вид:

$$c = c_0 e^{-x} \left((x - m) e^m + 1 \right).$$

Сорбент. В колонке существуют два диапазона: $0 < V \leq V_e$ и $V_e < V \leq V_c$. Концентрация вещества во втором диапазоне, из которого вещество поступает в сосуд, определяется уравнением предыдущего временного интервала. В первом диапазоне, рассуждая так же, приходим к выражению концентрации в виде:

$$\frac{dN}{dV} = \frac{Q}{q} c_0 e^{-\left(x - \frac{p}{q}V\right)} \left(\left(x - m - \frac{p}{q}V \right) e^m + 1 \right).$$

Интервал $(n-1)t_q < t \leq nt_q$ или $(n-1)m < x \leq nm$.

Переходя к произвольному временному интервалу, находим общее выражение для концентрации в сосуде: $c = c_0 e^{-x} \sum_{i=0}^{n-1} \frac{(x-im)^i}{i!} e^{im}$. Рассматривая момент времени, равный целому числу периодов $t = nt_q$ или $x = nm$, приходим к сумме ряда: $\frac{c}{c_0} =$

$$\sum_{i=0}^{n-1} \frac{((n-i)m)^i}{i!} e^{-(n-i)m}.$$

Профиль концентрации вещества в сорбенте повторяет временную зависимость концентрации в сосуде за время одного периода t_q :

$$\text{в диапазоне } 0 < V \leq V_e: \frac{dN}{dV} = \frac{Q}{q} c_0 e^{-\left(x - \frac{p}{q}V\right)} \sum_{i=0}^{n-1} \frac{\left(x - im - \frac{p}{q}V\right)^i}{i!} e^{im}$$

в диапазоне $V_e < V \leq V_c$: $\frac{dN}{dV} = \frac{Q}{q} c_0 e^{-(x-\frac{p}{q}V)} \sum_{i=0}^{n-2} \frac{(x-im-\frac{p}{q}V)^i}{i!} e^{im}$

По достижении равновесия концентрация в растворе равна c , а в любой точке сорбента - $c \frac{Q}{q}$. Из баланса по веществу: $c_0 V_0 = c V_0 + c \frac{Q}{q} V_c$ следует, что $\frac{c}{c_0} = \frac{V_0}{V_0 + \frac{Q}{q} V_c} =$

$\frac{1}{1 + \frac{V_c Q}{q V_0}} = \frac{1}{1+m}$. Сопоставляя с полученным выше уравнением, находим:

$$\lim_{n \rightarrow \infty} \sum_{i=0}^n \frac{((n-i)m)^i}{i!} e^{-(n-i)m} = \frac{1}{1+m} \quad (10)$$

Сравнение равновесной доли $\frac{N_{col}}{N_0}$ вещества в колонке с полученной по уравнению (9)

показывает, что она одинакова для режимов идеального смешения и идеального вытеснения. К этой величине стремятся графики зависимостей доли вещества в колонке от времени, рассчитанные для обоих режимов и представленные на рисунке 16б, причем при идеальном вытеснении возникают несимметричные колебания.

Таким образом, анализ прямоточного и циркуляционного хроматографического разделения показал, что режимы идеального смешения и идеального вытеснения сходятся в двух точках: в момент начала движения раствора и по достижении равновесного распределения вещества в системе. Если в циркуляционной схеме кривая идеального вытеснения колеблется вокруг кривой идеального смешения, то для прямоточной схемы режим идеального смешения дает нижнюю границу реального поведения вещества, а идеального вытеснения — верхнюю, что и было подтверждено в последующих экспериментах.

2.2.2. Изучение кинетики сорбции висмута при прямом пропуске раствора через хроматографическую колонку

Экспериментальные данные по кинетике сорбции висмута были использованы для проверки применимости моделей идеального смешения и идеального вытеснения. Кажущуюся константу сорбции висмута в сорбенте, находящемся в колонке, рассчитывали из кажущейся константы сорбции, полученной в статических условиях, по уравнению (2а). Количество висмута в колонке в произвольный момент времени составляет $N_m + N_s + N_L$, при этом число слабосорбированных ионов N_s и число ионов N_L в растворе, занимающем свободный объем сорбента, связаны коэффициентом распределения, верным для слабой сорбции: $K_{Ds} = \frac{N_s}{N_L} \frac{V_c}{m_s} = \frac{(1-\delta_p)}{\delta_p} \frac{V_c}{m_s}$. В свою очередь, сильносорбированные и слабосорбированные ионы связаны уравнением (1а) кинетики сорбции:

$$\frac{dN_m}{dt} = k_c N_s = k_c (1 - \delta_p) N_{col}, \text{ где } N_{col} = N_s + N_L.$$

В режиме идеального смешения (рис. 14а) материальный баланс по N_{col} записывается теперь в виде: $dN_{col} = \left(c_0 - \frac{\delta_p N_{col}}{V_c}\right) Q dt - k_c(1 - \delta_p)N_{col}dt$, т.е. добавляется член, описывающий переход ионов из слабосорбируемого в сильносорбируемое состояние. Решая уравнение баланса и вводя обозначение $b_c = \frac{\delta_p Q}{V_c} + k_c(1 - \delta_p)$, приходим к выражению зависимости общего количества $N_m + N_s$ сорбированных ионов висмута от времени:

$$N_m + N_s = c_0 Q \frac{(1-\delta_p)}{b_c} \left(1 + k_c \left(t - \frac{1}{b_c}\right) - \left(1 - \frac{k_c}{b_c}\right) e^{-b_c t}\right) \quad (11)$$

Движение в режиме идеального вытеснения (рис. 14б), сопровождаемое реакцией первого порядка $\textcircled{S} \rightarrow \textcircled{M}$, было рассмотрено в рамках кинетики последовательных реакций первого порядка в условиях хроматографического разделения, приведенной в Отчете ЛРИК за 2020, раздел 4.3. Вещество $\textcircled{S}$ (слабосорбированные ионы висмута) движется в сорбенте со скоростью q , а скорость вещества $\textcircled{M}$ (сильносорбированные ионы висмута) равна нулю. Общая длительность процесса разбивается на два временных интервала: $t \leq \frac{V_c}{q}$ – вещество постепенно заполняет сорбент в колонке, а из колонки вытекает пустой раствор; $t > \frac{V_c}{q}$ – вещество выходит из колонки. Материальный баланс в произвольной точке (t, V) колонки выражается уравнением:

$$\frac{d^2 N_m}{dV dt} = -\frac{d^2 N_{col}}{dV dt} = k_c(1 - \delta_p) \frac{dN_{col}}{dV} \quad (12)$$

V - t диаграмма движения веществ в интервале $t \leq \frac{V_c}{q}$ показана на рисунке 17.

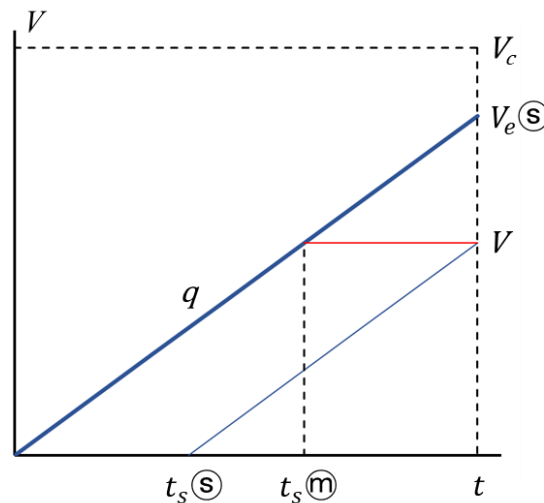


Рисунок 17 - V - t диаграмма движения ионов висмута в слабосорбируемом $\textcircled{S}$ и сильносорбируемом $\textcircled{M}$ состоянии в хроматографической колонке, временной интервал $t \leq \frac{V_c}{q}$. Синие и красные линии соответствуют движению веществ $\textcircled{S}$ и $\textcircled{M}$.

Профили концентрации веществ $\textcircled{\text{S}}$ и $\textcircled{\text{m}}$ в этом интервале выглядят так:

$$\frac{dN_s}{dV} = c_0 \frac{Q}{q} (1 - \delta_p) e^{-k_c(1-\delta_p)\frac{V}{q}} \quad (13)$$

$$\frac{dN_m}{dV} = c_0 \frac{Q}{q} k_c (1 - \delta_p) \left(t - \frac{V}{q}\right) e^{-k_c(1-\delta_p)\frac{V}{q}} \quad (14)$$

Интегрируя уравнения (12) и (13) в пределах $0 \div V_e$, определяем общее количество $N_m + N_s$ сорбированных ионов висмута как функцию времени:

$$t \leq \frac{V_c}{q}: N_m + N_s = c_0 Q \left(t - \frac{\delta_p}{k_c(1-\delta_p)} (1 - e^{-k_c(1-\delta_p)t}) \right) \quad (15)$$

В момент $\frac{V_c}{q}$ фронт V_e вещества $\textcircled{\text{S}}$ достигает границы колонки и выходит в элюат.

Далее для любого $t > \frac{V_c}{q}$ концентрация висмута в элюате постоянна и, как следует из уравнения (13), равна: $c = c_0 e^{-k_c(1-\delta_p)\frac{V_c}{q}}$. Общее количество сорбированных ионов висмута определяется так же с той разницей, что интегрирование уравнений (13) и (14) проводится в пределах $0 \div V_c$:

$$t > \frac{V_c}{q}: N_m + N_s = c_0 Q \left(\left(t - \frac{\delta_p}{k_c(1-\delta_p)} \right) \left(1 - e^{-k_c(1-\delta_p)\frac{V_c}{q}} \right) + \frac{V_c}{q} e^{-k_c(1-\delta_p)\frac{V_c}{q}} \right) \quad (16)$$

Были получены экспериментальные данные по сорбции ^{207}Bi при прямом пропускании раствора через хроматографическую колонку, и изучены две зависимости доли ^{207}Bi , удерживаемого сорбентом: от времени пропускания раствора и от массы сорбента в колонке. В первом случае использовали колонки, заполненные сорбентом Т-39 массой 100 мг.

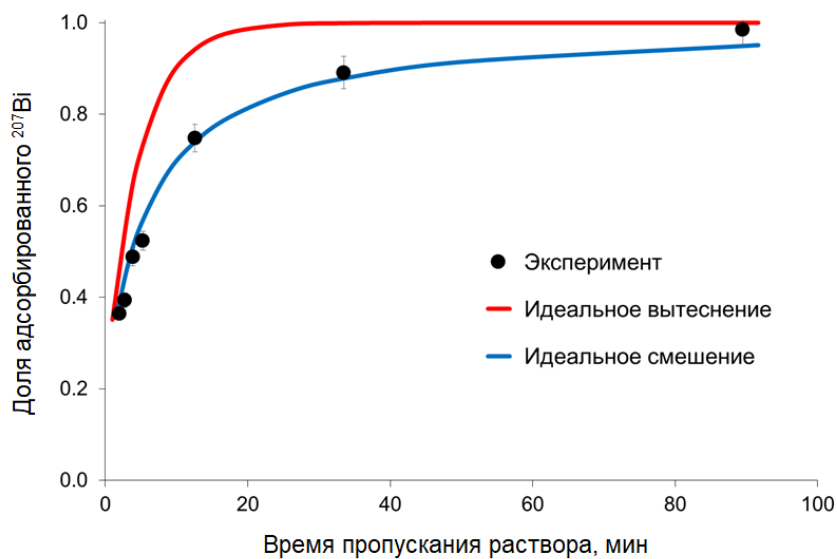


Рисунок 18 - Доля ^{207}Bi , адсорбированного в колонке, заполненной сорбентом Т-39, в зависимости от времени пропускания раствора 0.1 М HNO_3 , содержащего ^{207}Bi . Масса сорбента 100 мг, объем пропущенного раствора 5 мл. Синяя кривая рассчитана по уравнению (11), красная кривая – по уравнению (16).

Объем раствора 0.1 М азотной кислоты, содержащего ^{207}Bi , составлял 5 мл, его пропускали через колонку, варьируя скорость потока от 2.5 до 0.055 мл/мин, т.е. время пропускания раствора менялось в пределах от 2 минут до полутора часов. Количества ^{207}Bi в образцах определяли гамма-спектрометрически. На рисунке 18 представлены результаты экспериментов в сравнении с расчетами по уравнениям для режимов идеального смешения (уравнение (11)) и идеального вытеснения (уравнение (16), т.к. время пропускания раствора превышало значение $\frac{V_c}{q}$) с учетом кинетики сорбции висмута. Из графиков видно, что экспериментальные данные лучше описываются моделью идеального смешения, особенно для больших скоростей потока (малых времен пропускания). Это представляется реалистичным, учитывая, что время контакта раствора, движущегося со скоростью, например, 1 мл/мин, с сорбентом массой 0.1 г составляет порядка 1 секунды.

Изучение зависимости доли адсорбируемого ^{207}Bi от массы сорбента в условиях прямотока проводили похожим образом. Были приготовлены хроматографические колонки с сорбентом Т-39 различной массы от 50 до 300 мг, при этом время пропускания раствора 0.1 М HNO_3 объемом 5 мл, содержащего ^{207}Bi , было фиксированным в пределах 315 ± 15 секунд. Сравнение результатов экспериментов с теоретическими расчетами показано на рисунке 19.

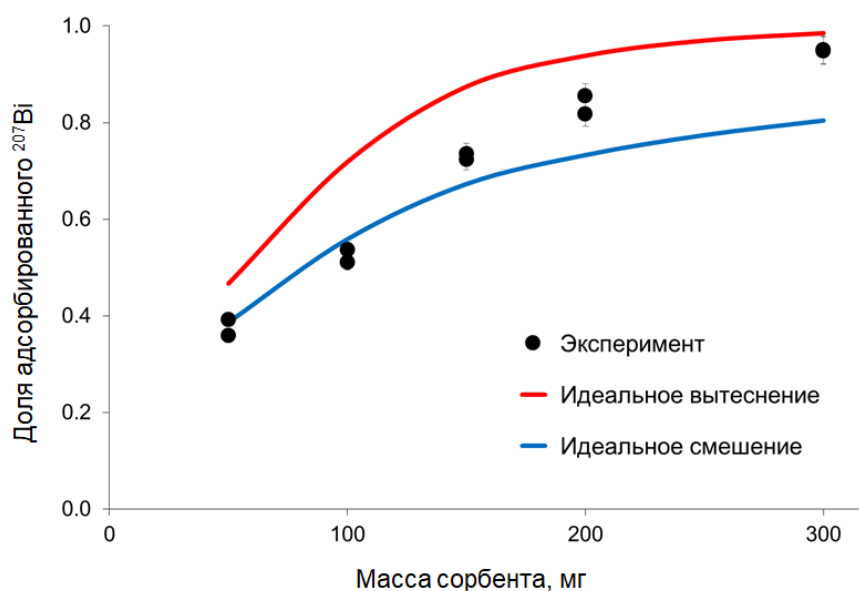


Рисунок 19 - Доля ^{207}Bi , адсорбированного в колонке, заполненной сорбентом Т-39, в зависимости от массы сорбента.

Примечательно, что для масс сорбента не более 0.1 г экспериментальные данные хорошо описываются моделью идеального смешения, в диапазоне 0.1 – 0.2 г результаты опытов лежат между теоретическими кривыми, как и было предположено выше. В

хроматографических колонках, содержащих более 0.2 г сорбента, движение вещества приближается к режиму идеального вытеснения.

Анализ проведенных теоретических и экспериментальных исследований показывает, что кинетика перехода ионов висмута из слабосорбируемого в сильносорбируемое состояние играет заметную роль в сорбции висмута из раствора, пропускаемого через колонку, заполненную сорбентом Т-39. Росту общего количества адсорбированных ионов способствует увеличение времени контакта раствора с сорбентом, например, за счет снижения скорости пропускания раствора или увеличения количества сорбента. Однако при этом ухудшаются характеристики обратного $^{225}\text{Ac}/^{213}\text{Bi}$ генератора: снижение скорости раствора ведет к потерям ^{213}Bi из-за распада, а увеличение массы сорбента потребует большего объема раствора для последующей десорбции ^{213}Bi . Другой возможностью увеличения времени контакта является циркуляция раствора, впервые описанная в работе [Vasiliev et al. Radiochim. Acta, 2019, **107**, 1203].

Циркулирующая схема обратного $^{225}\text{Ac}/^{213}\text{Bi}$ генератора представлена на рисунке 20.

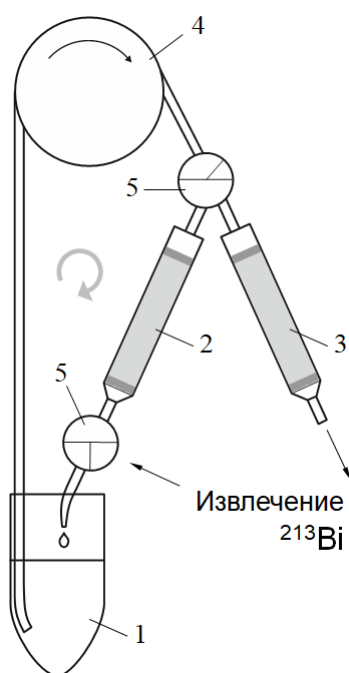


Рисунок 20 - Схема обратного $^{225}\text{Ac}/^{213}\text{Bi}$ генератора, работающего в режиме циркуляции. 1 – раствор 0.1 М HNO_3 , содержащий ^{225}Ac , 2 – колонка с неорганическим сорбентом Т-39 для адсорбции ^{213}Bi , 3 – колонка со смолой Actinide Resin для доочистки ^{213}Bi , 4 – перистальтический насос, 5 – трехходовые краны.

На первом шаге материнский раствор (1) с накопившимся дочерним ^{213}Bi циркулировал по замкнутому контуру в течение времени, достаточного для достижения плато сорбции ^{213}Bi на колонке (2) с сорбентом Т-39. Наилучшие результаты были

получены для генератора со следующими параметрами: масса сорбента Т-39 100-200 мг, исходный объем раствора (1) 4-5 мл, скорость циркуляции раствора (1) 1.0-1.5 мл/мин. Для удаления примесей долгоживущих радиоизотопов $^{225,227}\text{Ac}$, ^{227}Th , ^{223}Ra колонку (2) промывали раствором 0.1 М HNO_3 . Промывку общим объемом 3-5 мл собирали порциями. Первая порция объемом 0.5 мл содержала 0.5-1% ^{225}Ac , ее соединяли с раствором (1), в остальной части промывки находили не более 0.1% ^{225}Ac . Рост объема материнского раствора (1) приводил к несколько более медленному выходу на плато сорбции ^{213}Bi , поэтому, когда объем раствора (1) превышал 10 мл, его выпаривали и остаток заново растворяли в 4-5 мл 0.1 М HNO_3 .

Затем ^{213}Bi десорбировали с колонки (2) раствором 1 М HCl , причем десорбат с помощью трехходовых кранов пропускали через колонку (3) со смолой Actinide Resin объемом 0.1-0.15 мл для доочистки ^{213}Bi от радиоактивных и стабильных (в основном, ионов Zr^{4+} и Y^{3+} - следов травления сорбента Т-39) примесей; в первых 0.5 мл вымывали 92-96% адсорбированного ^{213}Bi . На рисунке 21 показаны экспериментальные данные по эффективности извлечения ^{213}Bi в 0.5 мл раствора 1 М HCl в сравнении с теоретическими расчетами по модели идеального смешения с учетом кинетики сорбции висмута.

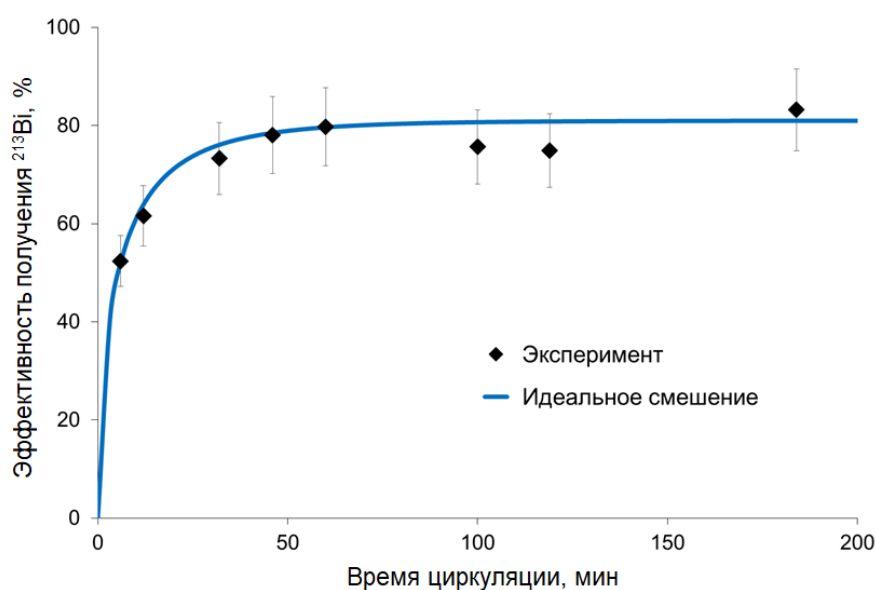


Рисунок 21 - Эффективность получения ^{213}Bi из циркулирующего обратного $^{225}\text{Ac}/^{213}\text{Bi}$ генератора в зависимости от времени циркуляции материнского раствора, адсорбированного в колонке, заполненной сорбентом Т-39. Масса сорбента Т-39 - 100 мг, скорость циркуляции 1 мл/мин, объем материнского раствора 5 мл, объем элюата 1 М HCl 0.5 мл. Синяя кривая рассчитана по модели идеального смешения с учетом кинетики сорбции висмута.

Согласно полученным результатам, за 50-60 минут циркуляции эффективность получения ^{213}Bi достигала плато 75-82%.

Для подготовки к следующему циклу получения ^{213}Bi колонки (2) и (3) отмывали от хлорид-ионов. Первоначально отмывка заключалась в пропускании через колонки (2) и (3) избыточного количества (10-15 мл) раствора 0.1 М HNO_3 . Однако при длительном испытании генератора наблюдали плавное уменьшение степени сорбции ^{213}Bi и, как следствие, эффективности его извлечения; за 25 циклов она снизилась вдвое [Vasiliev et al. Radiochim. Acta, 2019, **107**, 1203]. Одной из возможных причин могло быть постепенное накопление продуктов растворения сорбента в материнском растворе (1). Для проверки этой гипотезы навески свежеподготовленного сорбента приводили в контакт, перемешивая, с растворами 0.1 М HNO_3 и 1 М HCl , придерживаясь соотношения фаз $V_L/m_s = 10$ мл/г (V_L – объем раствора, m_s – масса сорбента). Спустя заданное время раствор 0.1 М HNO_3 декантировали и наливали свежую порцию раствора. Во всех растворах определяли содержание основных элементов Zr и Y методом атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно-связанной плазмой (ICP-AES), результаты представлены в таблице 2.

Таблица 2 - Результаты травления сорбента Т-39 растворами 0.1 М HNO_3 и 1 М HCl

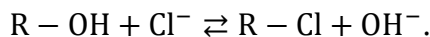
Раствор, число травлений	Время контакта, дни	Концентрация в растворе, мг/л	
		Zr	Y
0.1 М HNO_3 , 1-е травление	3	0.03	37.58
0.1 М HNO_3 , 2-е травление	1	0.02	2.80
0.1 М HNO_3 , 3-е травление	1	0.02	1.60
0.1 М HNO_3 , 4-е травление	1	0.03	0.94
1 М HCl , 1-е травление	1	10.26	79.26

Видно, что в растворах азотной и соляной кислот происходило заметное травление свежеподготовленного сорбента, при этом в каждой последующей порции раствора 0.1 М HNO_3 растворимость сорбента уменьшалась.

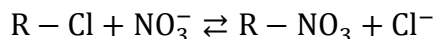
Время десорбции ^{213}Bi раствором 1 М HCl занимает около одной минуты, поэтому травлением этим раствором можно пренебречь. Кроме того, десорбат выводится из генератора, а следы Zr^{4+} и Y^{3+} задерживаются на колонке (3) смолой Actinide Resin.

Для проверки влияния продуктов травления сорбента Т-39 раствором 0.1 М HNO_3 приготовили материнский раствор на основе трехдневного раствора выщелачивания (первая строчка табл. 2), содержащего 37.5 мг/л иттрия и 30 мкг/л циркония. В пяти повторных экспериментах степень сорбции ^{213}Bi , достигаемая в процессе циркуляции, была постоянной около 80%.

Другой вероятной причиной снижения выхода ^{213}Bi являлась неполная отмывка сорбента от хлорид-ионов после десорбции ^{213}Bi раствором 1 М HCl. В процессе десорбции висмута сорбент переходит в хлоридную форму в соответствии с реакцией



При промывке сорбента раствором 0.1 М HNO₃ реакция



сдвинута влево из-за более высокой прочности связи хлорид-иона с цирконием по сравнению с прочностью связи нитрат-иона. В результате, хлорид-ионы удаляются при промывке не полностью, от цикла к циклу их концентрация в материнском растворе постепенно увеличивается, а, следовательно, увеличивается и закомплексованность висмута хлорид-ионами, что приводит к понижению его выхода в цикле сорбция-десорбция.

Была изучена сорбируемость различных форм состояния висмута в хлоридных и нитратных растворах. Показано, что сорбция висмута гидроксидными сорбентами из кислых растворов соответствует началу гидролиза висмута, с которым конкурируют реакции образования комплексов висмута, например, $[\text{BiCl}_4]^-$, $[\text{BiCl}_5]^{2-}$ и $[\text{BiCl}_6]^{3-}$ при наличии в растворе хлорид-ионов. Рисунок 22 демонстрирует влияние комплексообразующих ионов на сорбцию радиоизотопа висмута ^{207}Bi в статических условиях сорбентом Т-39 в зависимости от рН раствора.

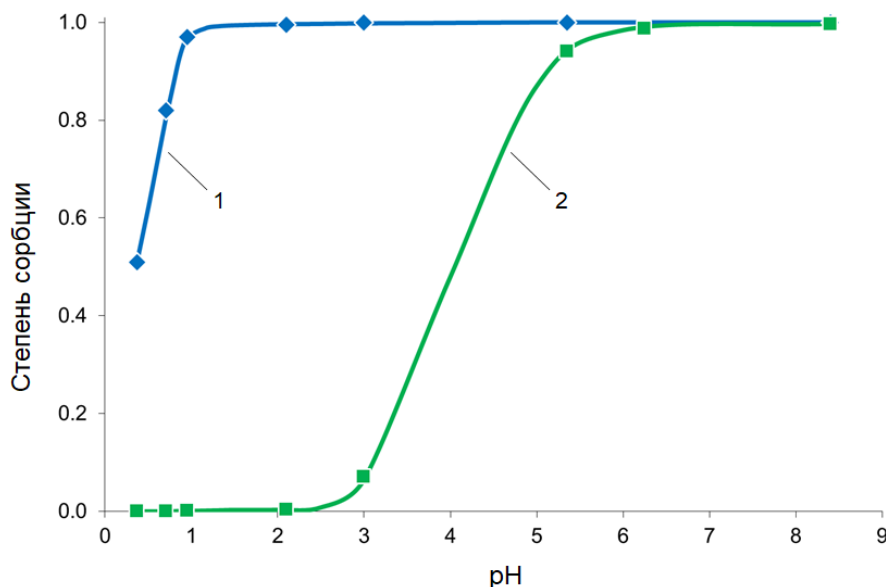


Рисунок 22 - Степень сорбции ^{207}Bi сорбентом Т-39 в зависимости от рН и состава раствора: 1 – 0.1 М NaNO₃; 2 – 0.1 М NaCl + 0.1 М KI; соотношение фаз $V_L/m_s = 20$ мл/г.

Сорбция ^{207}Bi из растворов 0.1 М NaNO_3 протекает количественно уже при $\text{pH} \geq 1$, тогда как в растворах смеси хлоридов и иодидов гидролиз и, соответственно, сорбция ^{207}Bi сдвинуты в область нейтральных растворов, степень сорбции приближается к единице при $\text{pH} \geq 6$.

Наиболее простым и действенным способом замещения хлорид-ионов в сорбенте после десорбции ^{213}Bi может служить дополнительная стадия перевода сорбента в ОН-форму слабым раствором щелочи. Таким образом, для подготовки к следующему циклу получения ^{213}Bi колонку (2) регенерировали, последовательно пропуская 1 мл воды, 2 мл раствора 0.1 М NH_4OH , 1 мл воды и, наконец, 3 мл раствора 0.1 М HNO_3 . Подготовка колонки (3) ограничивалась промывкой раствором 0.1 М HNO_3 объемом 10 мл.

Испытания в течение месяца разработанной процедуры, включающей адсорбцию ^{213}Bi в режиме циркуляции на колонке с сорбентом Т-39, десорбцию ^{213}Bi в малом объеме элюата и регенерацию сорбента Т-39 раствором аммиака, продемонстрировали стабильность функционирования обратного $^{225}\text{Ac}/^{213}\text{Bi}$ генератора. Средний выход ^{213}Bi составлял около 80% в 0.5 мл раствора 1 М HCl , примеси ^{225}Ac , ^{227}Th и ^{223}Ra в элюате ^{213}Bi не превышали 10^{-6} % (предел обнаружения).

2.3. Разработка генераторной схемы получения Bi-213 с использованием электрического потенциала

$^{225}\text{Ac}/^{213}\text{Bi}$ генераторы, действующие на основе непрерывного отделения и распада промежуточного ^{221}Fr , позволяют получать продукт ^{213}Bi с весьма низким содержанием ^{225}Ac , перспективный для различных применений в таргетной альфа-терапии. Такие генераторы особенно эффективны при использовании ^{225}Ac с примесью ^{227}Ac , образующейся при облучении тория протонами средних энергий, поскольку обеспечивают высокую радионуклидную чистоту ^{213}Bi не только по радиоизотопам актиния, но и по продуктам распада $^{227}\text{Ac} - ^{227}\text{Th}$ и ^{223}Ra .

Для распада ^{221}Fr , отделяемого от ^{225}Ac , адсорбированного на материнской колонке, ранее использовали либо сосуд определенной емкости (Отчет ЛРИК за 2017 г., раздел 3.1), либо вторую колонку с сорбентом, в котором подвижность ^{221}Fr достаточно низка, или другими словами, время пребывания в колонке достаточно велико для распада в ^{213}Bi [Ermolaev et al., *Pharmaceutics*, 2021, **13**, 914]. Вариант со второй колонкой, играющей роль замедлителя ^{221}Fr , позволяет существенно уменьшить размеры генератора и сделать его более технологичным. Другим вариантом замедления ^{221}Fr может быть приложение электрического потенциала. Предварительные эксперименты были проведены с использованием электрохимической ячейки, представленной на рисунке 23. Работы

выполнены в рамках договора о научном сотрудничестве между ИЯИ РАН и Химическим факультетом МГУ им. М.В. Ломоносова (№ 1-2018 от 02 апреля 2018 г).

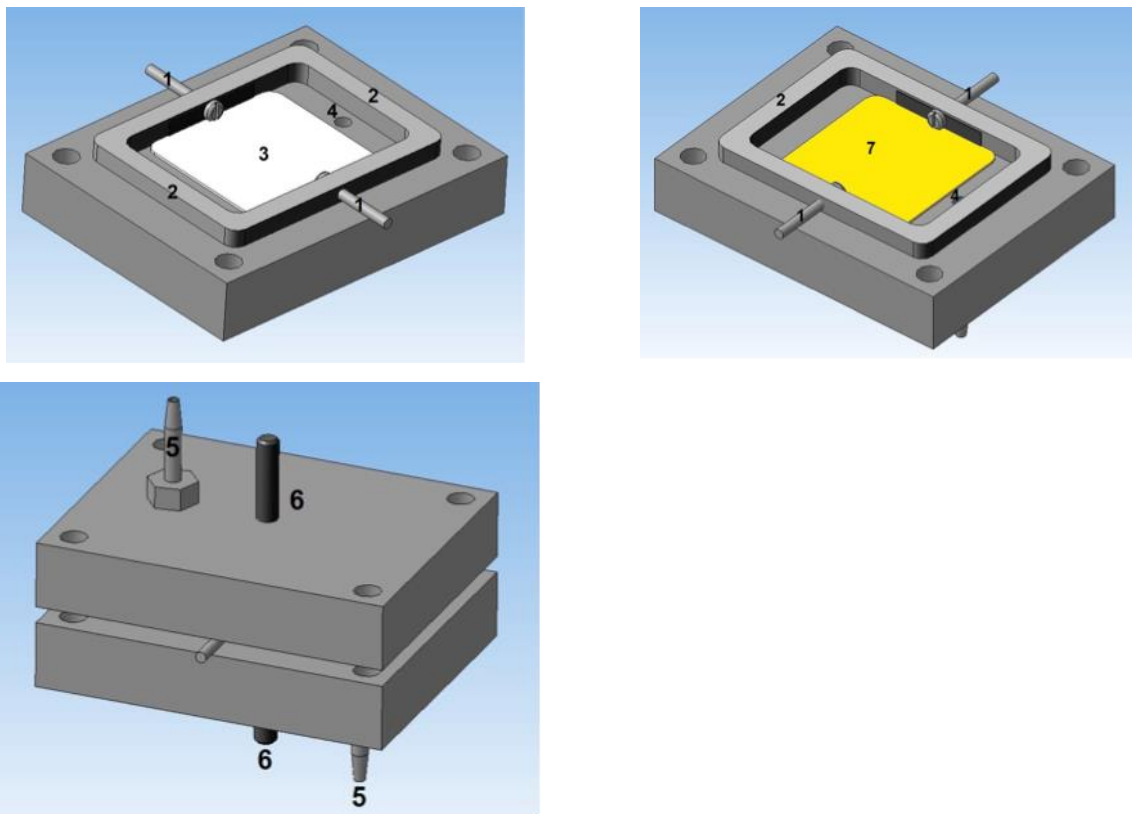


Рисунок 23 - Схема электрохимической ячейки: 1-токовывод (для измерения тока); 2- уплотняющий контур; 3- электрод (аэрогель); 4- отверстие для ввода/вывода жидкости; 5- штуцер для ввода/вывода жидкости; 6- контакты (для подачи напряжения); 7 – монополярные гетерогенные ионообменные мембраны: катионитовая/ анионитовая.

Данная ячейка предназначена для емкостной деионизации воды, поэтому электродным материалом служит аэрогель, обладающий высокой пористостью, электропроводностью, гидрофильностью и хорошими механическими свойствами для использования в течение большого числа циклов адсорбции-десорбции. Для этих целей использовали аэрогели на основе графен-содержащего мезопористого углерода [Bakhia et al., *Molecules*, 2020, **25**, 2620].

Мембранная емкостная деионизация представляет собой модифицированный вариант емкостной деионизации за счет введения двух ионообменных мембран – катионитовой и анионитовой. На стадии адсорбции (рис. 24) сначала происходит поверхностное удерживание ионов мембранами, а затем объемное удерживание в порах аэрогеля.

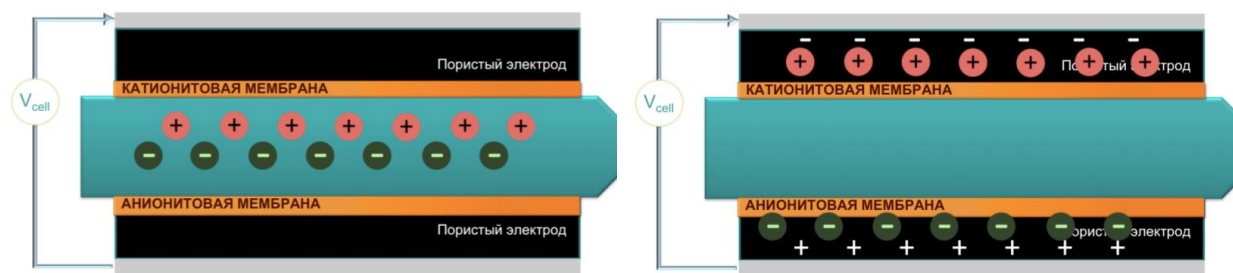


Рисунок 24 - Стадия адсорбции в ячейке для мембранной емкостной деионизации.

При смене полярности протекает десорбция ионов, схематично показанная на рисунке 25.

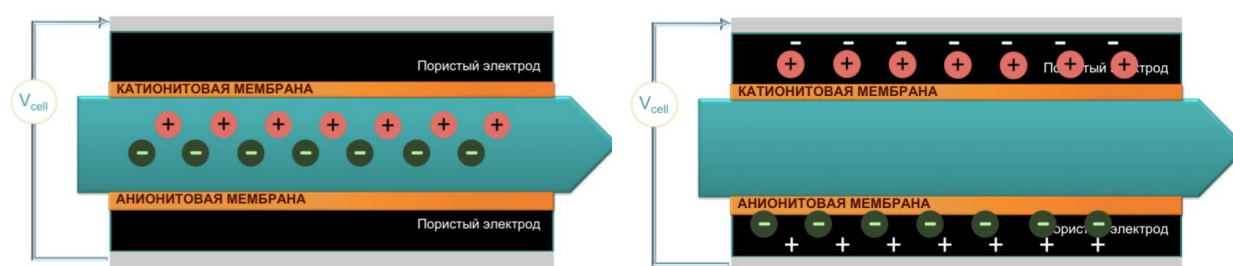


Рисунок 25 - Стадия десорбции в ячейке для мембранной емкостной деионизации.

Поскольку ячейка функционирует более эффективно в нейтральных солевых растворах, была исследована эффективность отделения ^{221}Fr от ^{225}Ac , адсорбированного на колонке, заполненной экстракционно-хроматографической смолой Actinide Resin (Triskem Int., Франция), растворами NaCl и NH_4Cl различной концентрации (рис. 26).

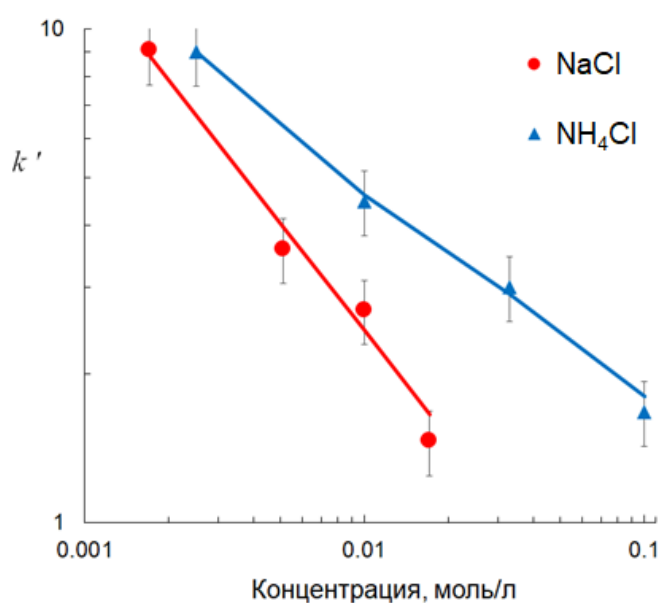


Рисунок 26 - Зависимость коэффициентов удерживания k' Fr(I) при сорбции на смоле Actinide Resin от концентрации солей NaCl и NH_4Cl .

Полученные результаты демонстрируют слабое удерживание ионов Fr(I) в сорбенте Actinide Resin даже в разбавленных растворах, при этом растворы NaCl предпочтительнее, чем растворы NH_4Cl , и при концентрации $c(\text{NaCl}) > 5 \cdot 10^{-3} \text{ М}$ ($\sim 0.3 \text{ г/л}$) обеспечивают эффективное отделения ^{221}Fr от ^{225}Ac .

Предварительные эксперименты по электросорбции и электродесорбции проводили с растворами NaCl . На первом этапе была испытана ячейка без ионообменных мембран. Вначале без подачи потенциала через нее пропускали раствор 0.5 г/л NaCl в течение 15 минут со скоростью 1.1 мл/мин для достижения равновесия между раствором и фазой пористого электрода. Затем на электроды подавали внешнее постоянное напряжение (не более 1.2 В , чтобы избежать электролиза и образования пузырьков газа). Десорбцию ионов наблюдали, изменяя полярность внешнего напряжения, приложенного к электродам и пропуская через ячейку дистиллированную воду. В течение опыта собирали пробы раствора объемом 1 мл на выходе из ячейки, и затем измеряли концентрацию хлорида натрия методом атомно-эмиссионного анализа с индуктивно-связанной плазмой (ICP-AES). Полученные данные представлены на рисунке 27.

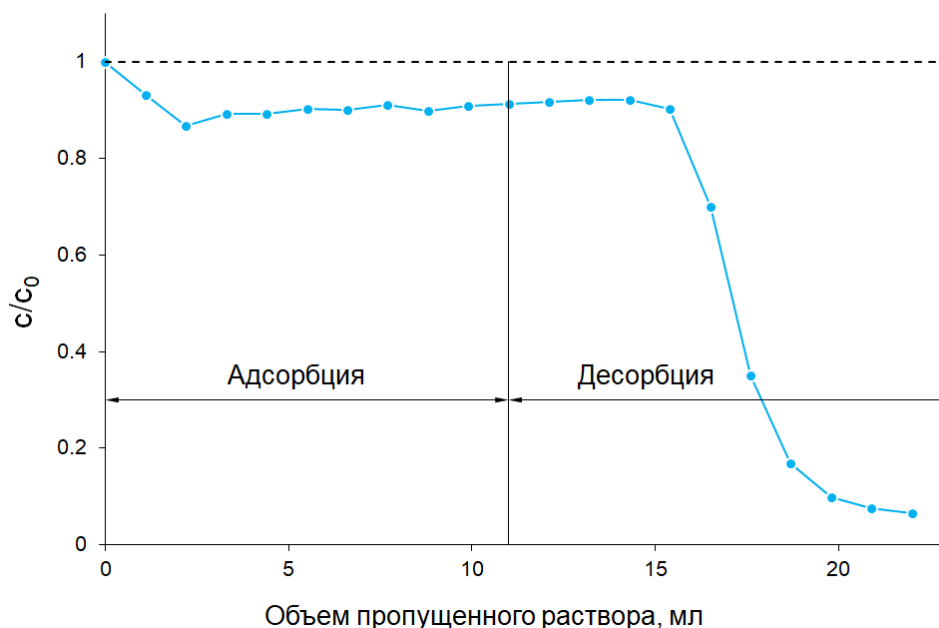


Рисунок 27 - Изменение концентрации NaCl в зависимости от объема раствора, прошедшего через ячейку: $c_0 = 0.5 \text{ г/л}$; $U = 1.2 \text{ В}$; скорость потока 1.1 мл/мин .

Форма кривой десорбции/регенерации электродов позволяет рассматривать этот процесс как физический, без химической составляющей, что благоприятствует долгому использованию углеродного материала в качестве анода и катода.

На следующем этапе в ячейку добавили ионообменные мембраны. Раствор NaCl с исходной концентрацией 0.1 г/л пропускали через ячейку со скоростью 0.4 мл/мин . После

уравновешивания раствора и пористого электрода подавали потенциал 1.2 В, при этом полярность выбирали так, чтобы катодный потенциал подавался со стороны катионитовой мембраны. По окончании электросорбции меняли полярность подаваемого напряжения, продолжая пропускать тот же раствор. Содержание соли в вытекающем растворе определяли по электропроводности, результаты приведены на рисунке 28а.

Ранее похожим образом была изучена электросорбция хлоридов других щелочных металлов: KCl и CsCl. В эксперименте, результаты которого показаны на рисунке 28б, была использована ячейка большего размера, однако на качественном уровне кривые сорбции/десорбции на обоих графиках рисунка 28 подобны, и не наблюдается разницы в поведении ионов щелочных металлов.

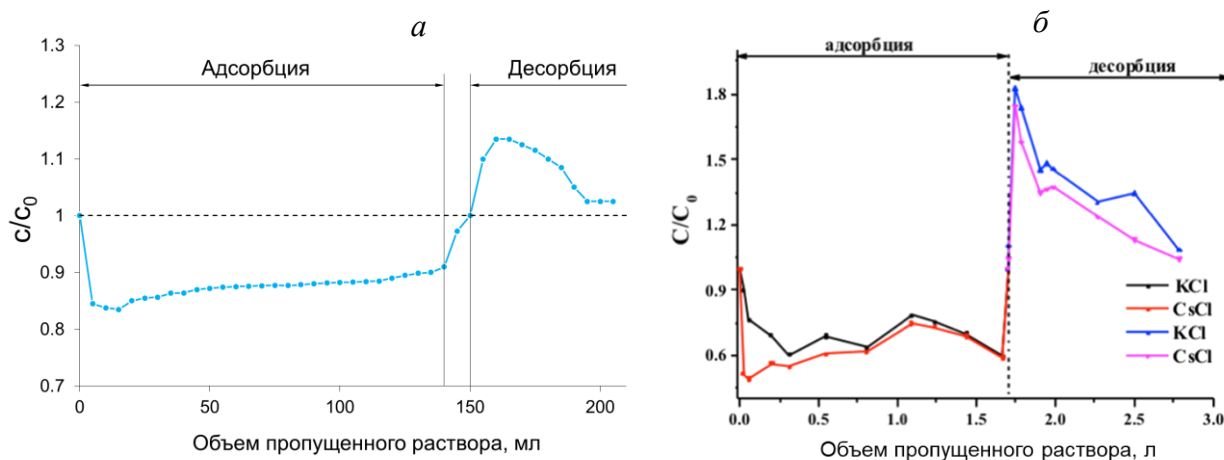


Рисунок 28 - Изменение концентрации хлоридов щелочных металлов в зависимости от объема раствора, прошедшего через ячейку, $U = 1.2$ В: *а* – NaCl, $c_0 = 0.1$ г/л; скорость потока 0.4 мл/мин; *б* – KCl и CsCl, $c_0 = 1$ г/л; скорость потока 1.15 мл/мин.

Катионообменные материалы, изготовленные из микропористого сополимера стирола и дивинилбензола, модифицированного сульфогруппами, не проявляют заметной селективности по отношению к щелочным ионам в зависимости от их атомной массы. К таким материалам относятся широко распространенные сорбенты AG-50 (BioRad, США), Dowex-50 (Dow Chemical, США) и КУ-2 (Россия), а также использованные в работе мембраны МК-40 (Россия).

В то же время, поведение щелочных ионов разной массы по отношению к катионообменной смоле макропористой или макросетчатой (macroreticular) структуры типа AG MP-50 различно [Strelow, 1984, 1988]. Нами была исследована сорбция ^{221}Fr на катионообменных сорбентах с использованием разработанного подхода к кинетике последовательных реакций первого порядка в условиях хроматографического разделения, приведенного в Отчете ЛРИК за 2020, раздел 4.3. Сравнение сорбции тяжелых щелочных

ионов Cs(I) и Fr(I) на двух смолах Dowex 50×8 и AG MP-50 из раствора 0.25 М HNO₃ показывает, что значения массового коэффициента распределения K_D Cs(I) и Fr(I) для AG MP-50 примерно в четыре раза выше. Подобное различие (рис. 29) наблюдается и при сорбции ионов других щелочных металлов из азотнокислых и солянокислых растворов. Из рисунка 29 также видно, что для AG MP-50 значение K_D Fr(I) превосходит K_D Na(I) более, чем в четыре раза. Другими словами, использование в электросорбционной ячейке мембраны из макропористого катионообменного материала приведет к более эффективному удерживанию ионов ²²¹Fr, достаточному для распада в ²¹³Bi. Также возможно использование композитной мембраны, содержащей специфичные к тяжелым щелочным ионам соединения, такие как смешанный ферроцианид никеля-калия или нерастворимые соли фосфомолибденовой кислоты, по аналогии с сорбентами KNiFC и AMP-PAN, выпускаемыми компанией Triskem Int. (Франция).

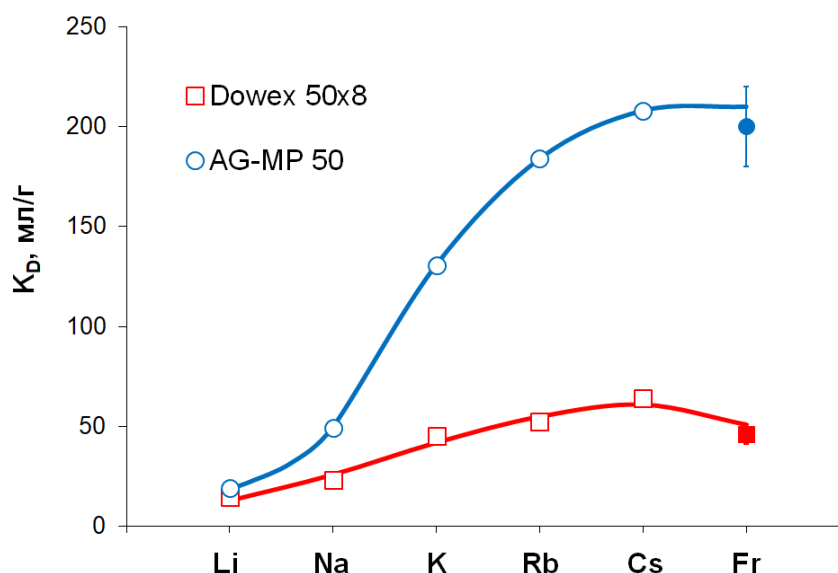


Рисунок 29 - Массовые коэффициенты распределения ионов щелочных металлов при сорбции на Dowex 50×8 и AG MP-50 из растворов 0.25 М азотной или соляной кислоты. Литературные данные [Strelow, 1965, 1984] обозначены пустыми кружками и квадратами.

Разработанная схема электросорбционного ²²⁵Ac/²¹³Bi генератора приведена на рисунке 30.

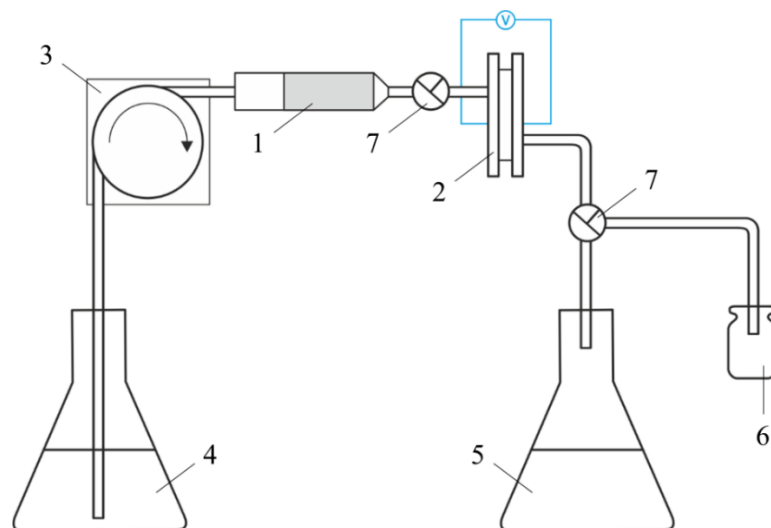


Рисунок 30 - Прямоточная схема генераторного получения ^{213}Bi через отделение и распад ^{221}Fr с использованием электрического потенциала: 1 – колонка с сорбентом Actinide Resin, содержащим ^{225}Ac ; 2 – электросорбционная ячейка; 3 – перистальтический насос; 4 – элюент; 5 – элюат; 6 – раствор с продуктом ^{213}Bi ; 7 – трехходовой кран.

Получение ^{213}Bi состоит из двух стадий. На первой стадии ^{221}Fr непрерывно вымывается из колонки (1), содержащей материнский ^{225}Ac , раствором NaCl и поступает в электросорбционную ячейку (2), где удерживается в результате суммарного действия электрического потенциала и адсорбционных сил в течение времени, достаточного для распада в ^{213}Bi . В нейтральных хлоридных растворах $[\text{}^{213}\text{Bi}]\text{Bi(III)}$ существует преимущественно в виде нейтральных Bi(OH)_3 и положительно заряженных Bi(OH)_2^+ гидроксокомплексов (рис. 31), поэтому удерживается в ячейке (2) вместе с ^{221}Fr .

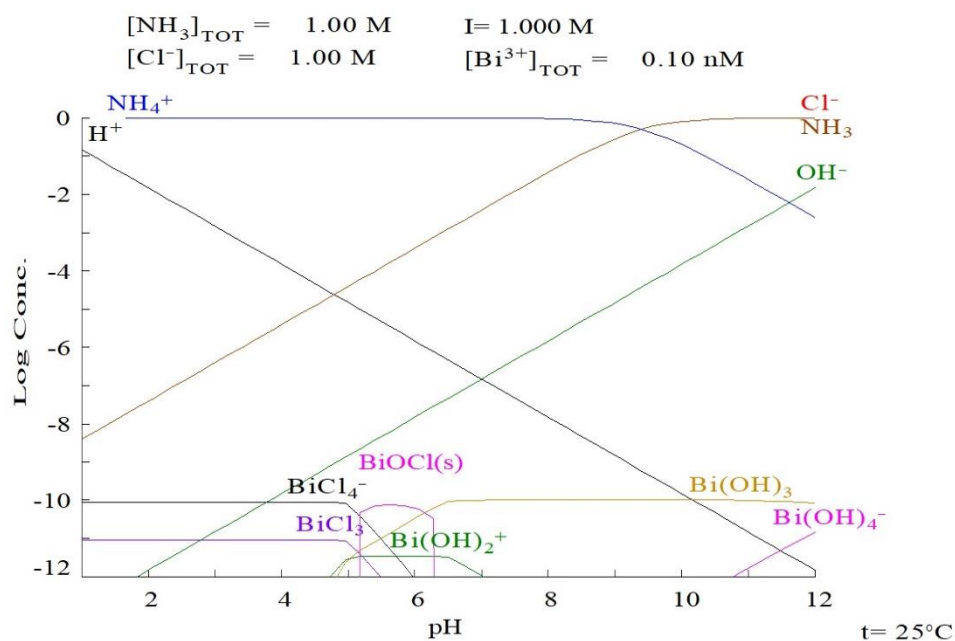


Рисунок 31 - Результаты расчета с помощью программы MEDUSA форм состояния висмута в растворах 1 М NH_4Cl в зависимости от pH.

Спустя ~ 4 часа (5-6 периодов полураспада ^{213}Bi) система придет в подвижное радиоактивное равновесие, и стадия накопления ^{213}Bi закончится. На второй стадии, изменяя полярность приложенного напряжения, вымывают ^{213}Bi из ячейки (2) во флакон (6) с помощью трехходовых кранов (7).

Сначала основные параметры электросорбционной схемы $^{225}\text{Ac}/^{213}\text{Bi}$ генератора будут исследованы в прямоточном режиме. Планируется изучить эффективность удерживания ^{221}Fr в ячейке (2) и извлечения ^{213}Bi в зависимости от типа и количества адсорбционных материалов, используемых в ячейке, а также от природы, концентрации и скорости пропускания подвижной фазы. Одной из основных целей разработки такого генератора является извлечение ^{213}Bi непосредственно в виде меченного соединения, т.е. на второй стадии в электросорбционную ячейку будет подаваться раствор биоконъюгата и проводиться синтез радиофармпрепарата. В результате существенно сократятся потери ^{213}Bi из-за распада. Затем будет испытана циркулирующая система, в которой раствор, выходящий из ячейки (2), через перистальтический насос (3) направляется на вход хроматографической колонки (1).

2.4. Разработка газохимического медицинского $^{225}\text{Ac}/^{213}\text{Bi}$ генератора

Ранее мы исследовали возгонку радионуклидов висмута с поверхности стали, ниобия и кварца, и было показано, что наиболее перспективным материалом для разработки газохимического генератора является ниобий: возгонка с поверхности ниобия начинается при $600\text{ }^{\circ}\text{C}$ и достигает максимума при $900\text{ }^{\circ}\text{C}$, причем актиний не возгоняется. Кроме того, ниобий практически не растворяется в растворах минеральных кислот, что важно при смывании висмута со сборника, так как концентрации конкурирующих ионов металлов порядка 1 мкмоль уже являются неприемлемыми при хелатировании ультрамикроколичеств радионуклида с последующим внедрением в радиофармпрепарат.

Для проведения экспериментов была создана установка, схема которой представлена на рисунке 32. В качестве газа носителя использовали аргон с добавкой водорода (10% по объему) – для обеспечения возгонки висмута в элементарном состоянии. Скорости потоков газа измеряли с помощью ротаметров. Водород, поступающий из аппарата Киппа, Газ осушался колонке с силикагелем, с помощью криоловушки с жидким азотом, и затем очищался на колонке с активированным углем.

Дополнительно для очистки от примесей связанного и несвязанного кислорода в кварцевой трубке был размещен ниобиевый геттер. В кварцевую трубку помещали лодочку с активностью, трубку изнутри футеровали ниобиевой фольгой толщиной 50 мкм , для предотвращения обратной диффузии был предусмотрен диффузор. Кварцевую трубку

помещали в трубчатую печь накаливания, температуру контролировали с помощью термопары. Печи для экспериментов изготавливали из кварцевой трубки, нихромовой проволоки (марка Kanthal) и термостойкого материала (асбест и керамическое волокно).

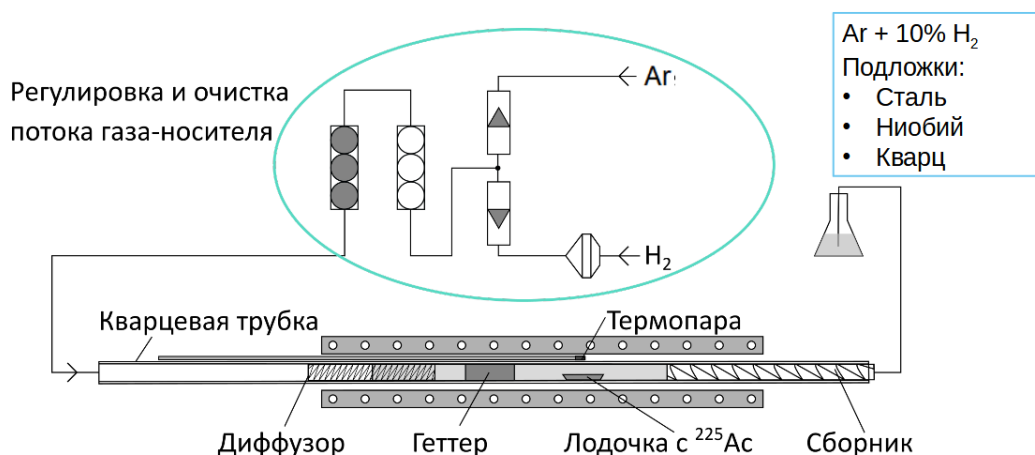


Рисунок 32 - Газохимическая установка для разделения ^{225}Ac и ^{213}Bi .

В экспериментах по изучению зависимости степени возгонки от времени образец нагревали до $900\text{ }^{\circ}\text{C}$ и выдерживали заданное время (от 300 до 4000 с). При изучении зависимости степени возгонки от температуры образец выдерживали 20 минут при заданной температуре (от 600 до 1200°C). Активность образцов измеряли с помощью полупроводникового гамма-спектрометра с детектором из сверхчистого германия.

2.4.1. Эффективность разделения ^{225}Ac и ^{213}Bi путем возгонки с ниобиевой подложки

Степень возгонки ^{213}Bi и эффективность его отделения от ^{225}Ac зависит от материала подложки, температуры и времени нагревания. В данных экспериментах исходный ^{225}Ac содержал некоторые примеси оксидов циркония и иттрия, которые получились при выделении ^{225}Ac с использованием сорбента на основе оксида циркония с оксидом иттрия. Полученные результаты по температурной зависимости степени возгонки в течении 30 мин. представлены на рисунке 33 ниже.

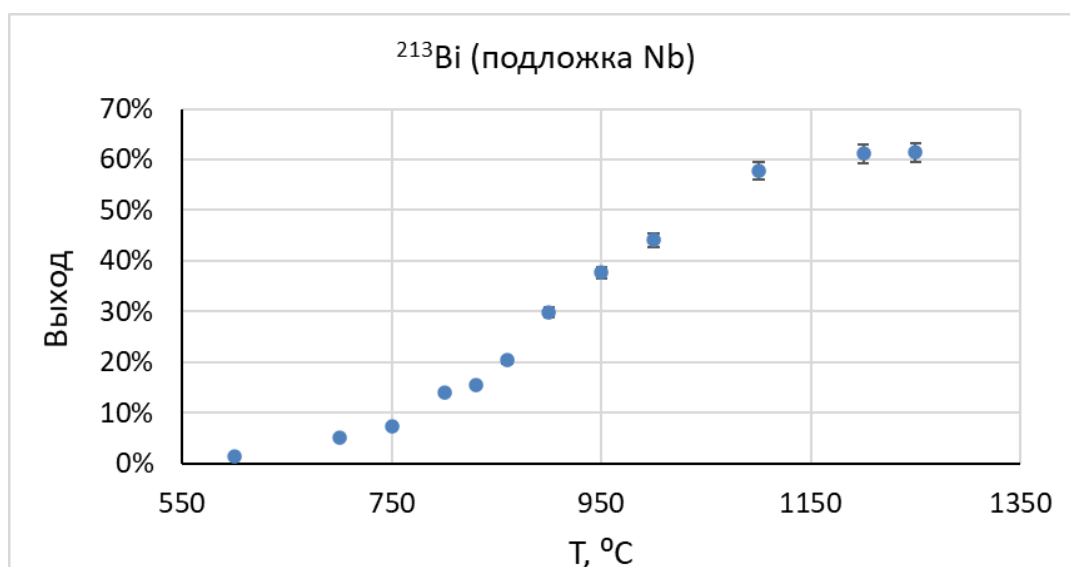


Рисунок 33 - Зависимость возгонки ^{213}Bi от температуры. Ниобиевая подложка, загрязненная цирконием и иттрием исходная активность ^{225}Ac .

Возгонка висмута начинается с температуры около 600 °C. Ранее максимальный выход ($86 \pm 3\%$) достигался при 900 °C. В данных экспериментах ввиду наличия примесей оксидов циркония и иттрия в исходном ^{225}Ac максимальный выход ^{213}Bi составлял $61 \pm 2\%$ и достигался при 1200 °C. Таким образом, эти эксперименты показали, что для достижения максимального выхода ^{213}Bi исходный ^{225}Ac должен быть тщательно очищен от примесей нелетучих оксидов, присутствие которых приводит к снижению выхода.

2.4.2. Зависимость возгонки ^{207}Bi от времени нагревания

Зависимость степени сублимации от времени нагревания показана на рис. 34. Первая точка соответствует возгонке при выходе на заданную температуру (нагрев от 600 до 900°C).

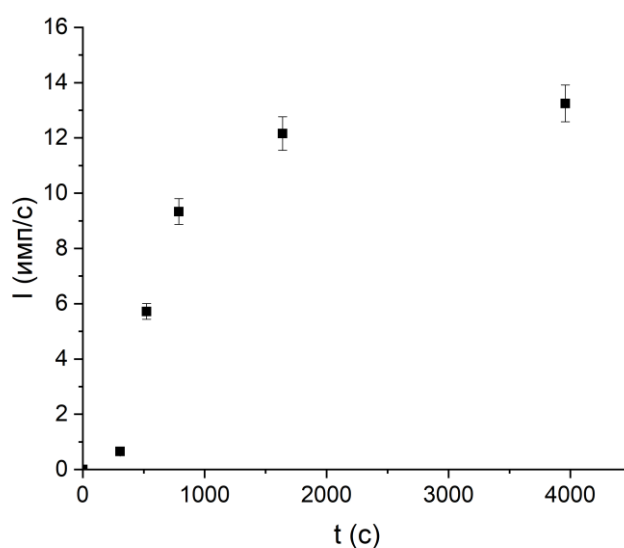


Рисунок 34 - Зависимость возгонки ^{207}Bi на ниобиевой подложке от времени.

Из зависимости видно, что при данной температуре кривая выходит на насыщение при времени нагревания около 30 минут. Линейная зависимость логарифма остаточной в лодочке активности висмута-213 от времени (рис. 35) позволяет сделать вывод о том, что несмотря на возможность протекания различных процессов (возгонка висмута в элементарном состоянии напрямую и из оксида через восстановление водородом), в целом при данной температуре процесс характеризуется кинетикой первого порядка.

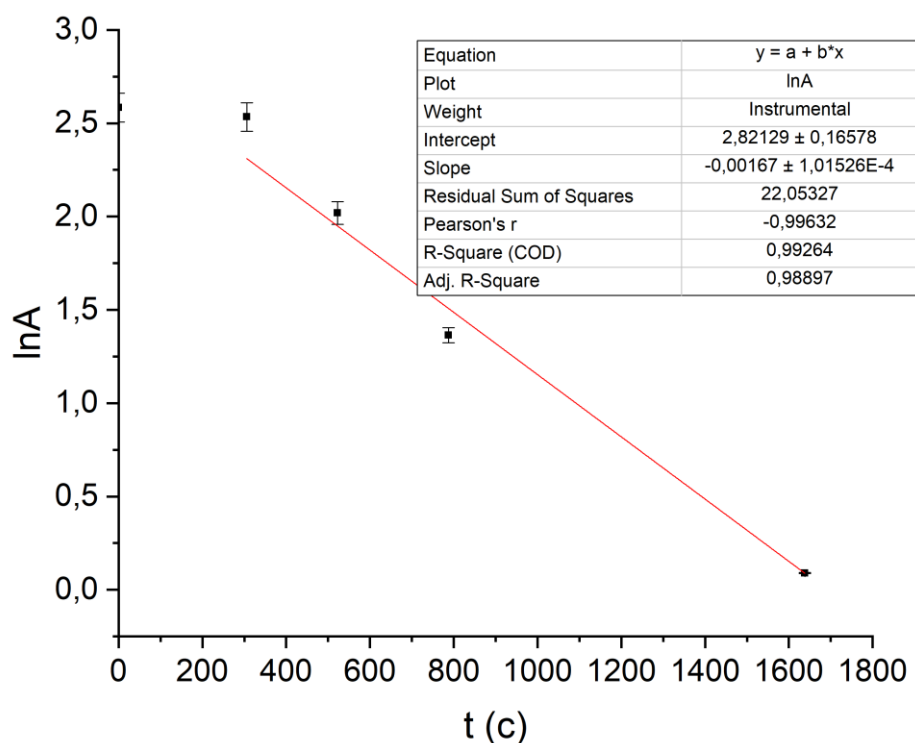


Рисунок 35 - Зависимость скорости возгонки ^{207}Bi от времени в логарифмических координатах.

2.4.3. Определение эффективной энергии активации процесса возгонки ^{207}Bi

В экспериментах по возгонке висмута при различных температурах измеряли скорость счета лодочки до и после нагрева. Как и в экспериментах с чистым актинием, выход на насыщение наблюдали при 900 °C (рис. 36). Согласно уравнению Аррениуса, скорость процесса пропорциональна $\exp(-E_a/R)$. Отсюда, в координатах $1/T - \ln \ln[100/(100-F)]$ зависимость должна иметь линейный характер (где F – степень выделения, в %) (рис. 37), а тангенс угла наклона равен $-E_a/R$. Полученное таким образом значение эффективной энергии активации сублимации висмута с поверхности ниобия составило 105 ± 11 кДж/моль. Это значительно ниже, чем энтальпия сублимации металлического висмута (около 209 кДж/моль) и энтальпия десорбции ультрамикроколичеств висмута на

различных поверхностях, определенная ранее методом термохроматографии. Это говорит о сложности процесса возгонки ^{213}Bi , нанесенного в виде оксида на поверхность металлического ниобия.

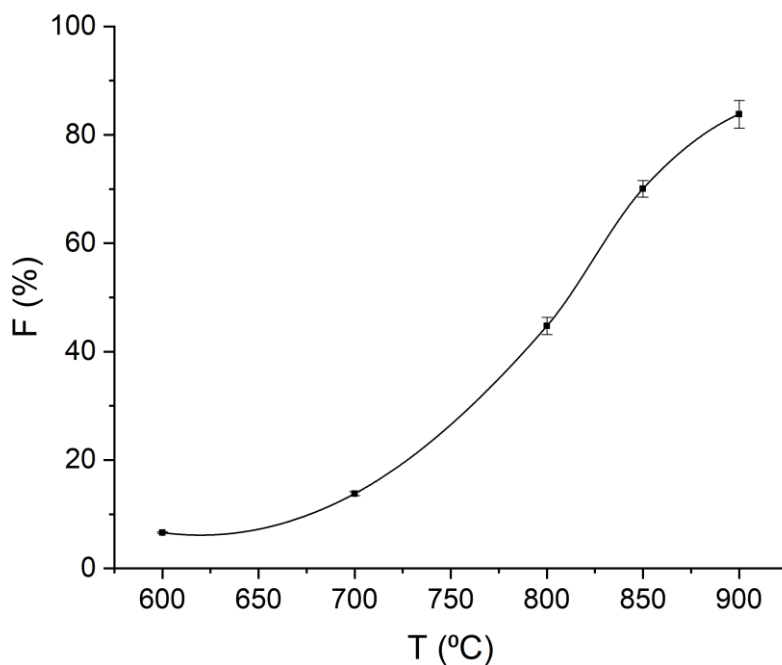


Рисунок 36 - Зависимость возгонки ^{207}Bi с ниобиевой подложки от температуры.

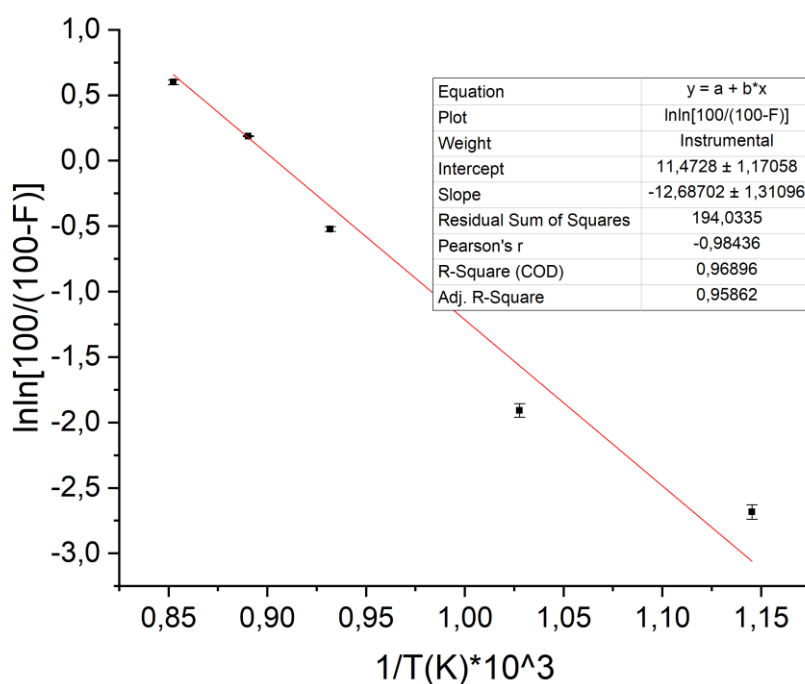


Рисунок 37 - График зависимости степени выделения висмута от температуры в координатах $\ln\ln[100/(100-F)] - 1/T$.

2.4.4. Смывание осажденного ^{207}Bi с ниобиевой поверхности

Для смывания, осажденного на ниобиевой подложке ^{207}Bi использовали растворы 1М соляной и азотной кислот, а также растворы диаминтриэтиленпентауксусной кислоты (ДТПА) при различных значениях pH. Для этого из сборника вырезали область, соответствующую пику осаждения висмута (шириной 15 мм), помещали во флакон и добавляли 0,5 мл раствора. Смывание проводили при 80 °С в течение 10 минут. После этого отбирали 0,4 мл раствора в эппендорф для измерения скорости счета, а также измеряли скорость счета самой ниобиевой подложки. Полученные результаты представлены ниже (рис. 38). Максимальная степень извлечения висмута хелатором составила 50 – 60%, однако, но с помощью 1М соляной и азотной кислоты не удалось полностью перевести висмут в раствор. Возможно, висмут диффундирует внутрь ниобия. Влияние также могло образование оксидов ниобия на поверхности фольги-сборника.

Представляется необходимым дальнейшее исследование всех процессов, происходящих в газохимическом генераторе $^{225}\text{Ac}/^{213}\text{Bi}$.

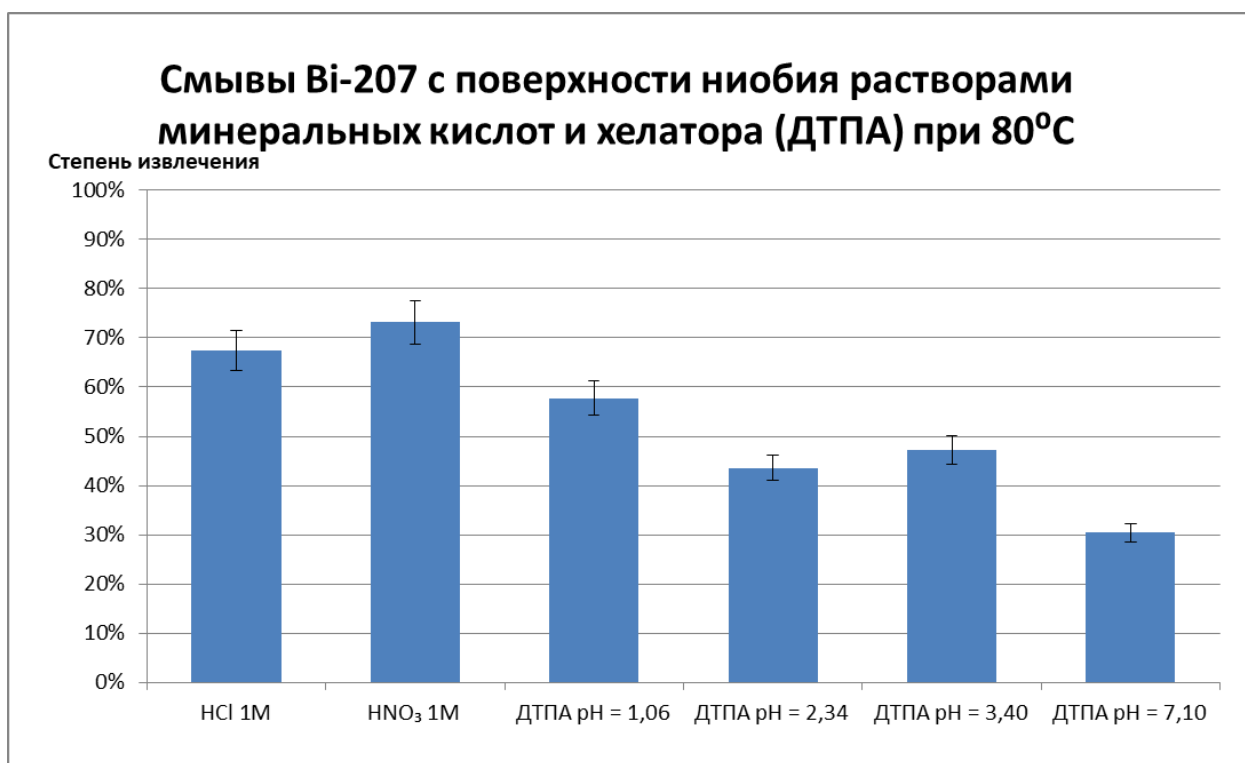


Рисунок 38 - Результаты смывания ^{207}Bi , осажденного на ниобиевую поверхность, растворами минеральных кислот и хелатора ДТПА при различных значениях pH.

3. Оптимизация методики выделения ^{230}Pa из облученной протонами ториевой мишени

Для выбора наиболее подходящего сорбента для выделения и доочистки протактиния от продуктов деления и скалывания, образующихся в процессе облучения мишеней природного тория, были исследованы следующие перспективные сорбенты: триоктиламин на силикагелевой и дивинилбензольной подложках, дигликольамид и тиамидное производное дигликольамида на полимерной подложке, Термоксид-39, силикагель, а также хроматографическая смола TEVA Resin (соли четвертичных аммониевых оснований на полимерной подложке). И в первую очередь проводили измерение массовых коэффициентов распределения (K_d) протактиния и ниобия на различных хроматографических сорбентах, поскольку эти элементы имеют схожее химическое поведение.

3.1. Хроматографическое поведение протактиния на неорганических сорбентах

Плюсами использования неорганических сорбентов является более высокая радиационная стойкость и низкая стоимость по сравнению с экстракционно-хроматографическими материалами, а главным минусом таких сорбентов является их низкая селективность.

3.1.1. Силикагель

Одним из наиболее часто встречаемых в литературе сорбентов для выделения протактиния является силикагель. Кроме того, согласно литературным данным при использовании HNO_3 в широком диапазоне концентраций возможно достигнуть почти количественной сорбции протактиния (рис. 39).

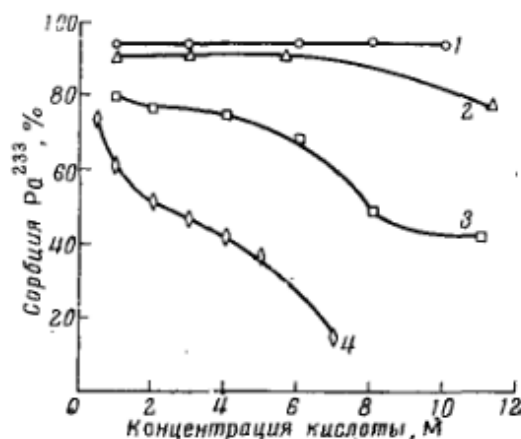


Рисунок 39 - Процент протактиния, сорбированного на силикагеле в зависимости от использованной кислоты. 1 – HNO_3 , 2 – HClO_4 , 3 – HCl , 4 – H_2SO_4 [Пальшин Е. С., Мясоедов Б. Ф., Давыдов А. В. Аналитическая химия протактиния. М.: Наука. 1968. 242 с].

Поскольку в литературе был указан только процент сорбции – было проведено измерение коэффициентов распределения на силикагеле при сорбции из HCl и HNO₃ в диапазоне концентраций 0,1-7 М. Результаты измерений представлены на рис. 40.

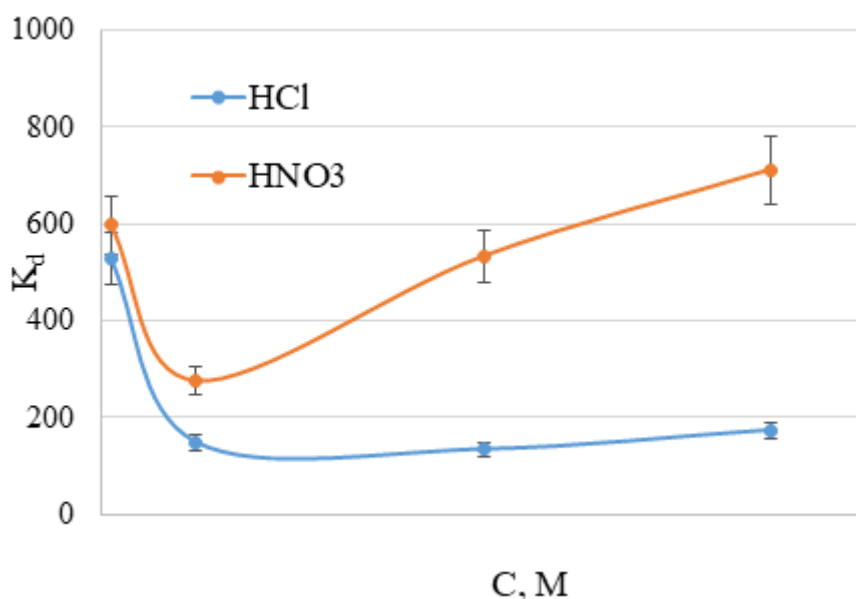


Рисунок 40 - Массовые коэффициенты распределения протактиния на силикагеле.

В разбавленных кислых средах ($\leq 0,5$ М) протактиний склонен образовывать гидроксокатионы ($\text{Pa}(\text{OH})^{4+}$ и др.), которые имеют высокое сродство к кислороду и адсорбируются практически на все поверхности, содержащие –О и –ОН-группы. Этим обуславливается первый максимум зависимости. При этом можно видеть, что в сильнокислых растворах из растворов азотной кислоты сорбция заметно выше, чем из соляной, вероятно, ввиду образования хлоридных комплексов во втором случае. Из графика можно сделать вывод, что данный сорбент более подходит для выделения протактиния из HNO₃.

Также была исследована кинетика сорбции протактиния на силикагеле из раствора 6 М HNO₃ в статическом и динамическом режимах. Результаты для статики представлены на рисунке 41, для динамики – на рисунке 42.

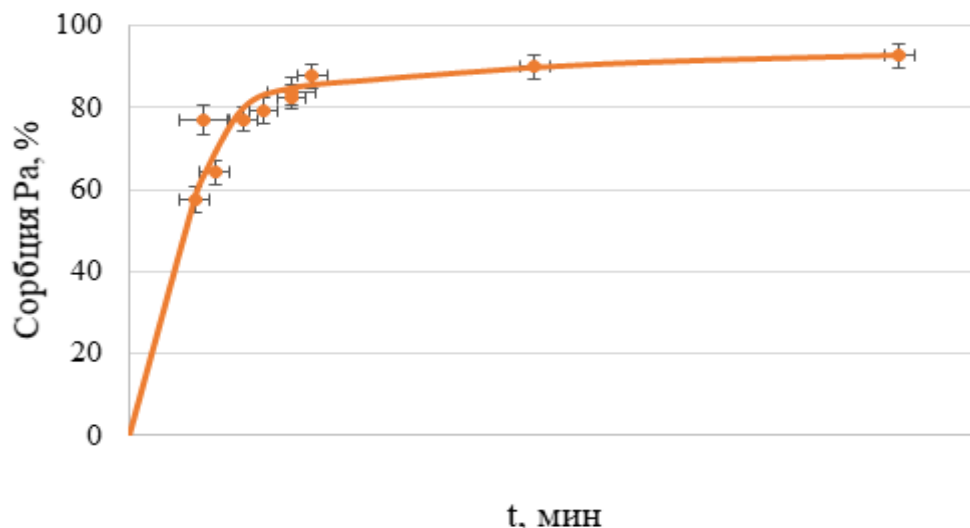


Рисунок 41 - Кинетическая кривая сорбции протактиния на силикагеле в 6 М HNO_3 .

Можно отметить достаточно быструю кинетику сорбции в статике, равновесие в системе устанавливается за ≈ 15 минут. Согласно литературным данным, на установление равновесия необходимо < 3 часов для крупнопористого силикагеля и > 8 часов для мелкопористого. Поскольку в изучаемых нами растворах содержится крайне мало протактиния (10^{-5} М) – установление равновесия происходит очень быстро.

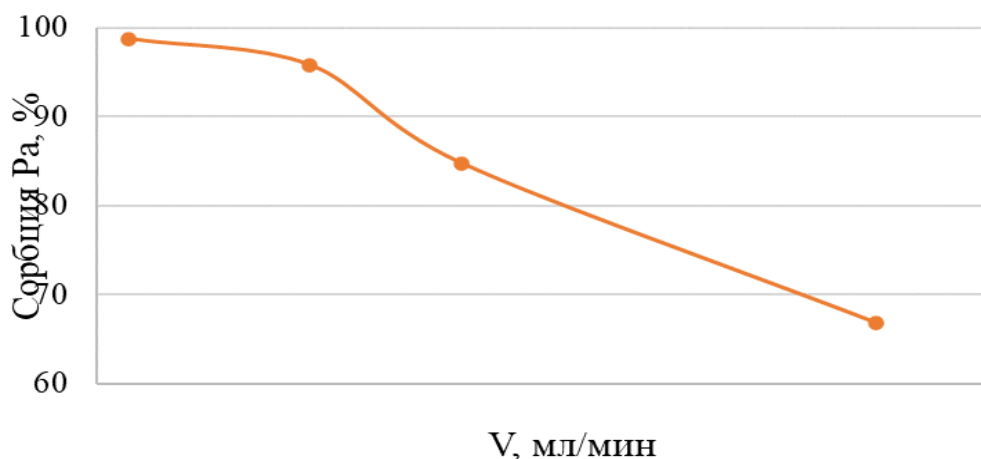


Рисунок 42 - Зависимость сорбции протактиния на колонке в зависимости от скорости пропускания раствора. Параметры колонки: $h = 2,9$ см, $d = 0,3$ см.

Даже при малых размерах колонки и достаточно высокой скорости пропускания (1 мл/мин) сорбируется до $\geq 95\%$ протактиния, что согласуется с данными по сорбции в статическом режиме.

Изучив хроматографическое поведение протактиния на силикагеле, данный сорбент использовали для доочистки протактиния от ниобия, сурьмы и рутения. Кривые

элюирования представлены на рисунке 43. Для десорбции протактиния необходимо использовать растворы комплексообразователей, таких как фториды или растворы щавелевой кислоты.

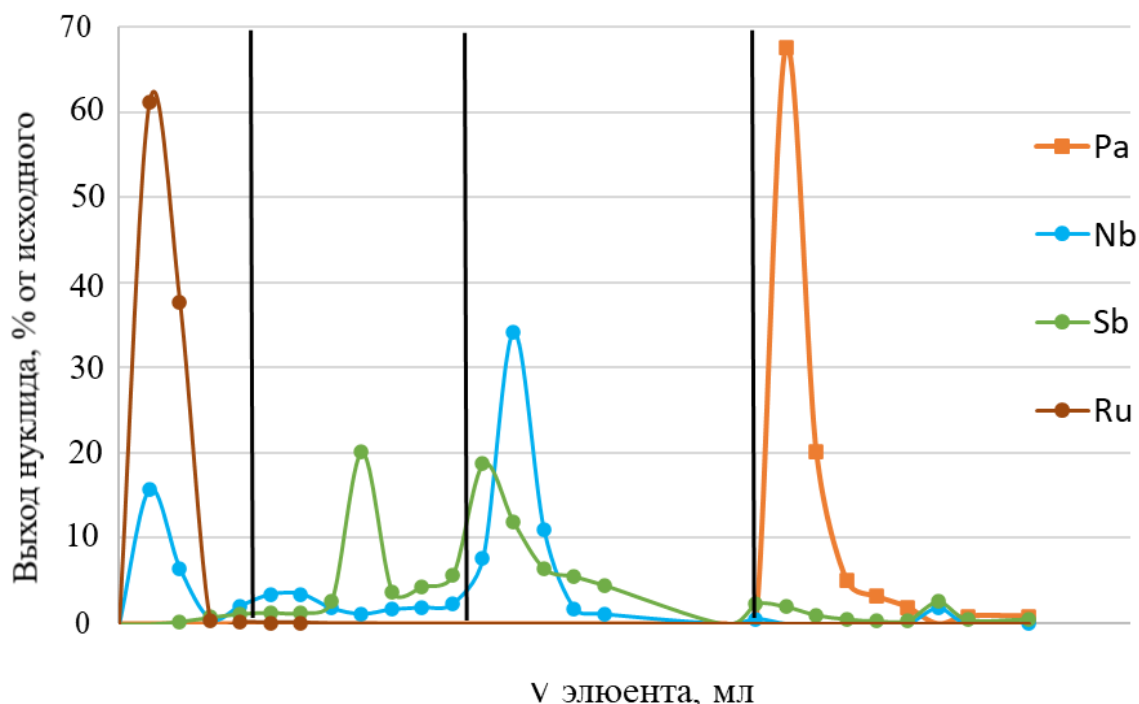


Рисунок 43 - Кривые элюирования радионуклидов. (1) – Исходный раствор (6 М HNO_3), (2) – 6 М HNO_3 , (3) – 0,5 М $\text{H}_2\text{C}_2\text{O}_4$ + 6 М HNO_3 , (4) – 0,5 М $\text{H}_2\text{C}_2\text{O}_4$. Параметры колонки: $h = 5,6$ см, $d = 0,5$ см. $V = 0,18$ мл/мин.

Степень очистки протактиния на данном этапе составляет $>99\%$. Однако для дальнейшей работы с полученным раствором протактиния (например, дальнейшая доочистка) необходимо отделение оксалатов. Она производится путем выпаривания реэкстракта досуха, добавлением к сухому остатку концентрированной (16,4 М) азотной кислоты, повторным выпариванием и растворением остатка в азотнокислом растворе. Данные действия являются нетехнологичными. Поэтому была изучена десорбция фторидами.

Плавиковая кислота в каталитических количествах ($\leq 0,03$ М) используется при растворении ториевой мишени. Но влияния таких концентраций фторидов на сорбцию замечено не было. Однако, при использовании F^- для реэкстракции или элюирования с различных экстракционно-хроматографических материалов их концентрация в растворе может достигать 0,1 М. При таких концентрациях сорбция протактиния на силикагеле составляет $\leq 10\%$, из-за чего приходится упаривать раствор досуха для дальнейшей доочистки. В литературе есть данные об использовании борной кислоты и хлорида алюминия (III) в качестве маскирующих агентов для фторидов. На рисунке 44 представлена

зависимость сорбции протактиния в статике из раствора 7 М HCl + 0,1 М HF на силикагеле с использованием раствора, содержащего BO_3^{3-} .

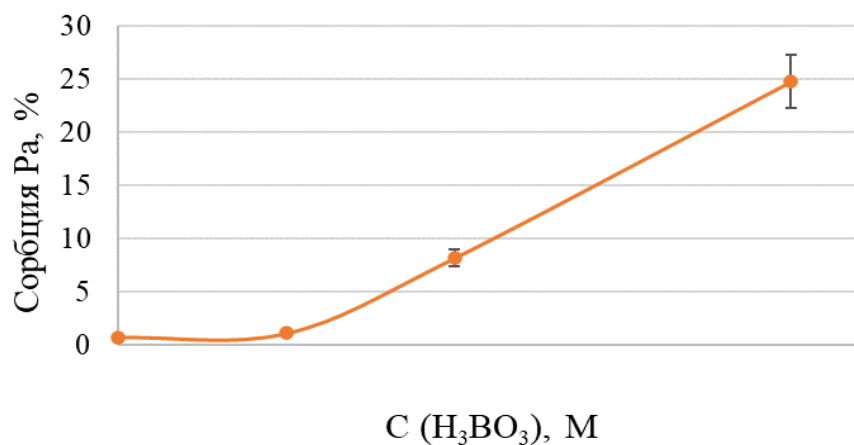


Рисунок 44 - Сорбция протактиния на силикагеле из 7 М HCl + 0,1 М HF в присутствии анионов BO_3^{3-} .

Сорбция протактиния в представленных условиях возрастает незначительно и составляет порядка 1/4 от исходного количества при максимальной концентрации борат-аниона.

На рисунке 45 представлена аналогичная зависимость при маскировании фторидов с помощью хлорида алюминия (III).

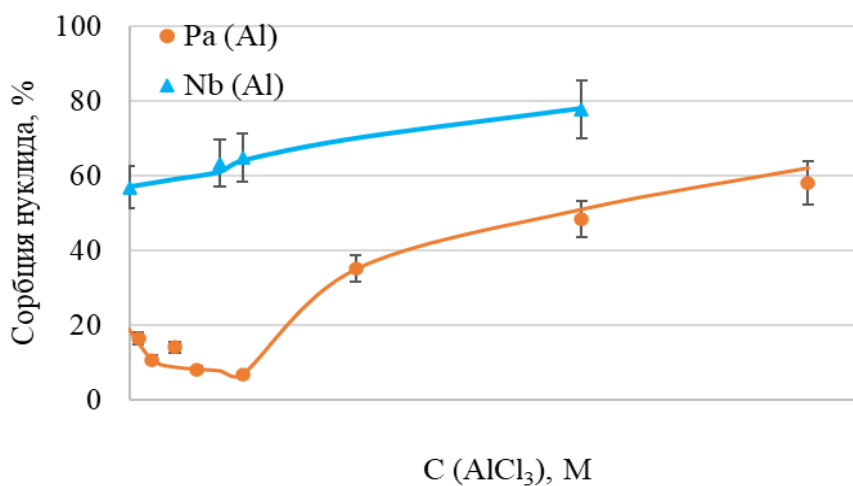


Рисунок 45 - Сорбция протактиния на силикагеле из 7 М HCl + 0,1 М HF в присутствии катионов Al^{3+} .

При концентрации маскирующего агента равной 1,3 М достигается 50% сорбции, что согласуется с данными для сорбции из соляной кислоты в отсутствие фторидов.

Борная кислота в водных растворах с плавиковой кислотой образует соединение $H[BF_4]$, где бор и фтор связаны ковалентными связями, за счет чего концентрация F^- может уменьшаться вплоть до нуля. Алюминий же образует прочные комплексы состава $[AlF_x]^{3-x}$. Константы устойчивости комплексов Al и Pa приведены в таблице 3.

Таблица 3 – Константы устойчивости фторидных комплексов протактиния и алюминия [Baumann, Journal of Inorganic and Nuclear Chemistry, 1969, V.31. Pp.3155–3162]

Состав комплекса	$\log K_{уст}$	Состав комплекса	$\log K_{уст}$	Состав комплекса	$\log K_{уст}$
AlF_2^+	2,38	PaF^{4+}	3,9	PaF_5	4,5
AlF^{2+}	4,05	PaF_2^{3+}	3,5	PaF_6^-	4,4
AlF_3	5,62	PaF_3^{2+}	4,9	PaF_7^{2-}	3,7
AlF_4^-	6,98	PaF_4^+	4,8	PaF_8^{3-}	1,7

С учетом полученных данных провели эксперимент по очистке протактиния на силикагеле из азотнокислого раствора, содержащего 0,1 М HF и 1,4 М $AlCl_3$ (рис. 46).

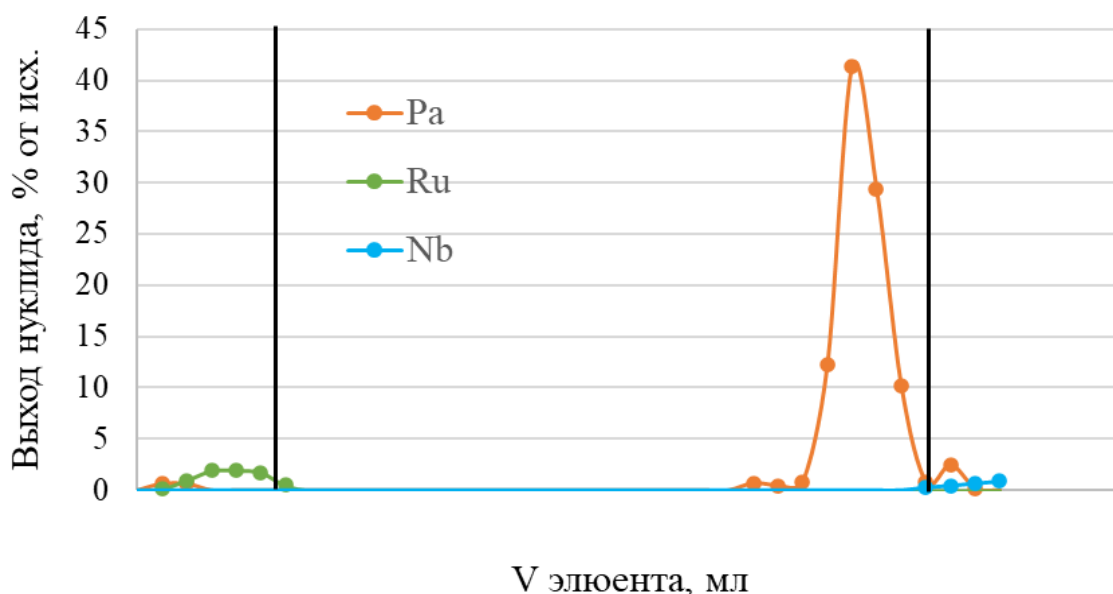


Рисунок 46 - Кривые элюирования радионуклидов с силикагеля из раствора после маскирования фторидами. (1) – Исходный раствор (6 М HNO_3 + 0,1 М F^- + 1,4 М $AlCl_3$), (2) – 6 М HNO_3 + 0,1 М HF, (3) – 6 М HNO_3 + 0,5 М HF. Параметры колонки: $h = 4,5$ см, $d = 0,6$ см, $V = 0,29$ мл/мин.

Протактиний элюируется с колонки с большой задержкой, что может быть связано с нарушением структуры сорбента при реакции силикагеля с плавиковой кислотой с образованием фторидов кремния и фторсиликатов различного состава.

Сорбция протактиния на силикагеле была изучена достаточно подробно. Данный сорбент хорошо подходит для выделения и очистки протактиния при использовании азотнокислых растворов. Основным минусом является необходимость использования сложно удаляемых комплекс-ионов для элюирования, поскольку использование фторидов в элюентах может повлечь попадание соединений кремния в конечный продукт, а также значительно повредить поверхность сорбента.

3.1.2. Термоксид-39

Поскольку растворы, содержащие фторид-анионы являются более предпочтительными элюентами ввиду возможности их маскирования (в отличие от оксалат-анионов), а их использование с силикагелем нежелательно – для выделения и очистки протактиния был также исследован сорбент «Термоксид-39» (он представляет собой смесь оксидов ZrO_2 - Y_2O_3). Большим плюсом данного сорбента является возможность работы с ним даже при больших активностях (сорбенты этой марки используются для выделения радионуклидов из растворов ОЯТ).

Для сорбента Т-39 были исследованы зависимости коэффициентов распределения протактиния в зависимости от температуры отжига сорбента. На его поверхности находятся –ОН-группы, количество которых уменьшается при отжиге. Зависимости коэффициентов распределения протактиния представлены на рисунке 47.

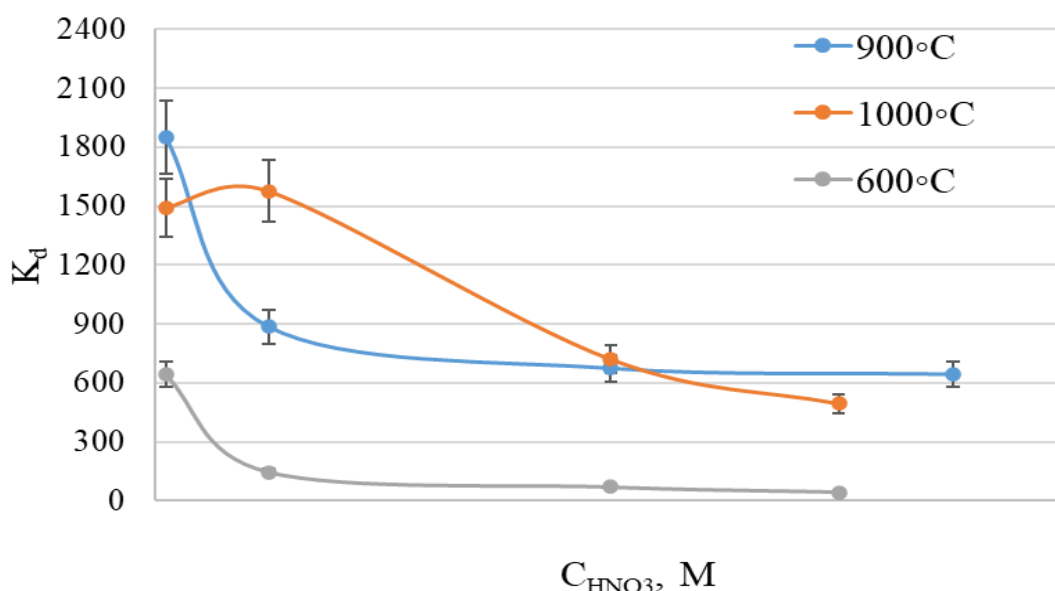


Рисунок 47 - Зависимость массовых коэффициентов распределения K_d протактиния от концентрации азотной кислоты для сорбента Т-39, отожженного при различных температурах.

На основании полученных данных для дальнейших экспериментов был выбран сорбент, отожженный при 900°C , поскольку он имеет наибольшее значение K_d в растворах HNO_3 .

Данные по кинетике сорбции протактиния на Т-39 представлены на рисунке 48.

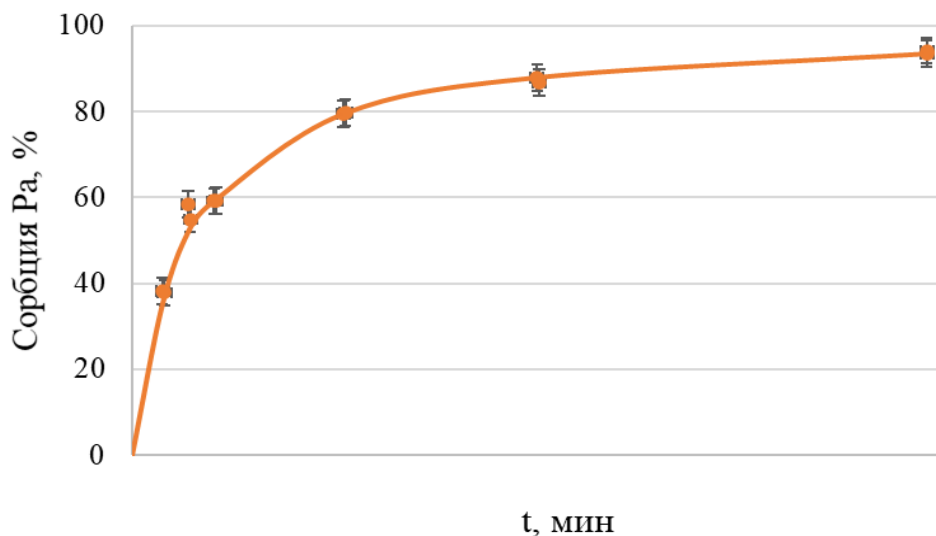


Рисунок 48 - Кинетическая кривая сорбции протактиния на сорбенте Термоксид-39 из 6 М HNO_3 .

Из графика видно, что большая часть протактиния сорбируется в первые 15 минут, однако равновесие в системе устанавливается достаточно медленно, что при сорбции в динамике с использованием недостаточного количества сорбента приведет к проскоку R_a до 20%. Поэтому необходимо увеличить объем колонки большого размера и проводить сорбцию при минимально возможной скорости.

Было проведено выделение протактиния из исходного раствора мишени на рисунке 49.

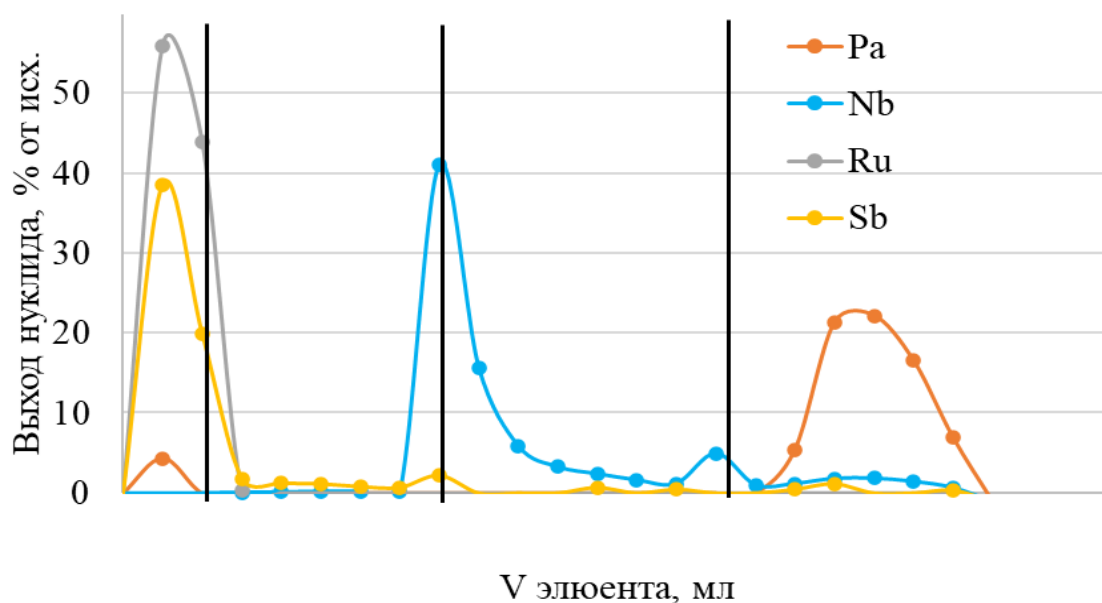


Рисунок 49 - Кривые элюирования радионуклидов с сорбента Т-39, отожженном при температуре 900°C. (1) – исходный раствор (7 М HNO₃), (2) – 7 М HNO₃, (3) – 7 М HNO₃ + 0,5 Н₂С₂О₄, (4) – 7 М HNO₃ + 0,1 М HF. Параметры колонки: h = 4,2 см, d = 0,3 см, V = 0,21 мл/мин.

Небольшого проскока протактиния ($\approx 5\%$) не удалось избежать даже при минимальной скорости пропускания раствора при помощи насоса. Из-за высокой пористости сорбента только 70% протактиния смывается с колонки раствором, содержащим 0,1 М HF. Элюирование с большим содержанием фторидов в растворе приведет к сложности доочистки протактиния после пропускания через данную колонку.

3.2. Хроматографическое поведение протактиния на экстракционно-хроматографических сорбентах

В последние годы все большее распространение получают материалы на основе экстрагирующих агентов, нанесенных на различные подложки. Такой вариант разделения элементов может быть достаточно удобным: они сочетают в себе преимущества сорбционных и экстракционных методов. Зачастую экстрагенты более селективны, чем обычные сорбенты, а при использовании экстракционно-хроматографических материалов в радиохимии не образуется большого объема жидких органических РАО, сложных к утилизации.

3.2.1. Сорбенты на основе триоктиламина

В литературе встречаются упоминания об экстракции протактиния триоктиламином, степень экстракции из 6-10 М HCl составляет $\geq 99\%$ при использовании 5% раствора триоктиламина в ксилоле. Были исследованы коэффициенты распределения протактиния и

ниобия на двух сорбентах на основе триоктиламина, различающихся материалом подложки. Данные представлены на рисунках 50–52.

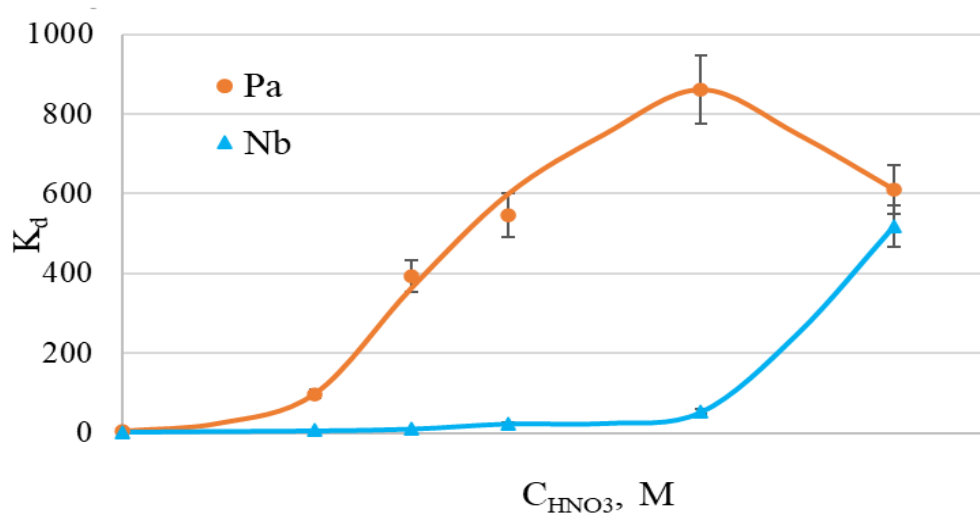


Рисунок 50 - Массовые коэффициенты распределения протактиния на ТОА, нанесенном на силикагелевую подложку в зависимости от концентрации HNO_3 .

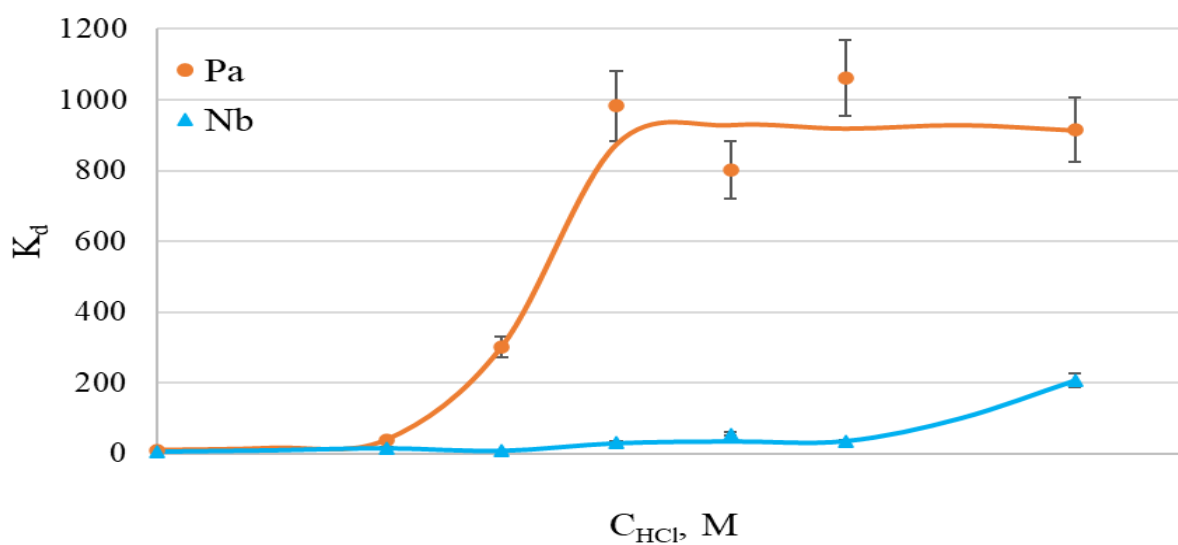


Рисунок 51 - Массовые коэффициенты распределения протактиния на ТОА на силикагелевой подложке в зависимости от концентрации HCl .

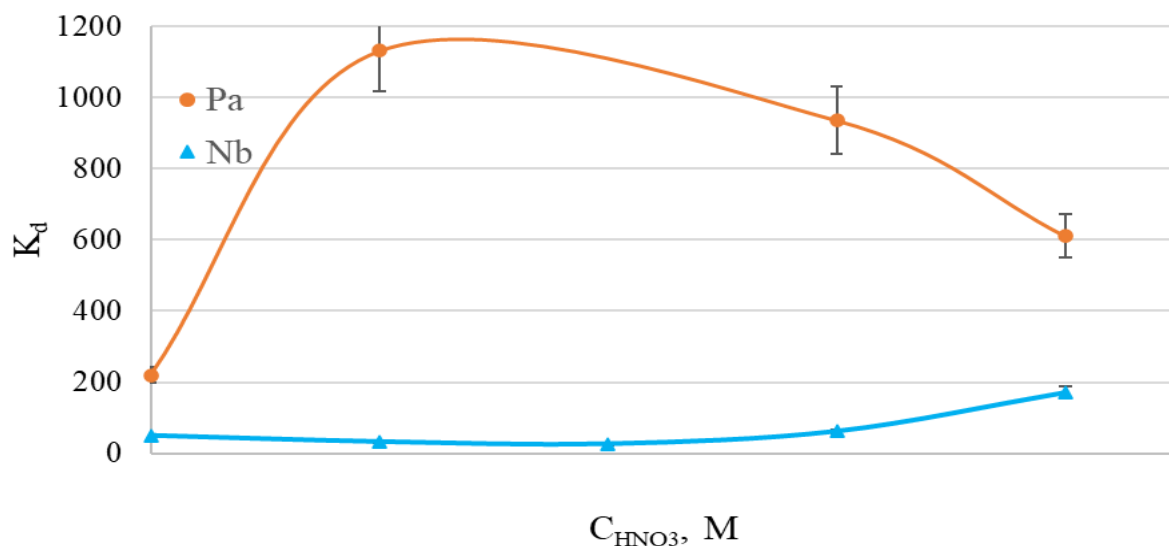


Рисунок 52 - Массовые коэффициенты распределения протактиния на ТОА на дивинилбензольной подложке в зависимости от концентрации HNO_3 .

Из полученных данных видно, что протактиний может быть отделен от ниобия с использованием ТОА на силикагелевой подложке в диапазоне концентраций 3-7 М (HNO_3/HCl) или ТОА на дивинилбензольной подложке в диапазоне концентраций 3-5 М (HNO_3). Поскольку работа с растворами мишеней обычно производится в растворах кислот с концентрацией 6-7 М – оптимальным для разделения будет использование сорбента на силикагелевой подложке.

3.2.2. Сорбенты на основе дигликольамида

Данные по сорбции протактиния на DGA resin (Triskem, Eichrom) были представлены в наших ранних публикациях. В статье [Mastren, Anal Chem, 2018. V.90. Pp.7012-7017.] также есть данные о сорбции протактиния на сульфамидном производном дигликольамида, синтезированном авторами. Зависимости коэффициентов распределения от концентраций кислот, полученные в рамках данной работы представлены на рисунках 53–54.

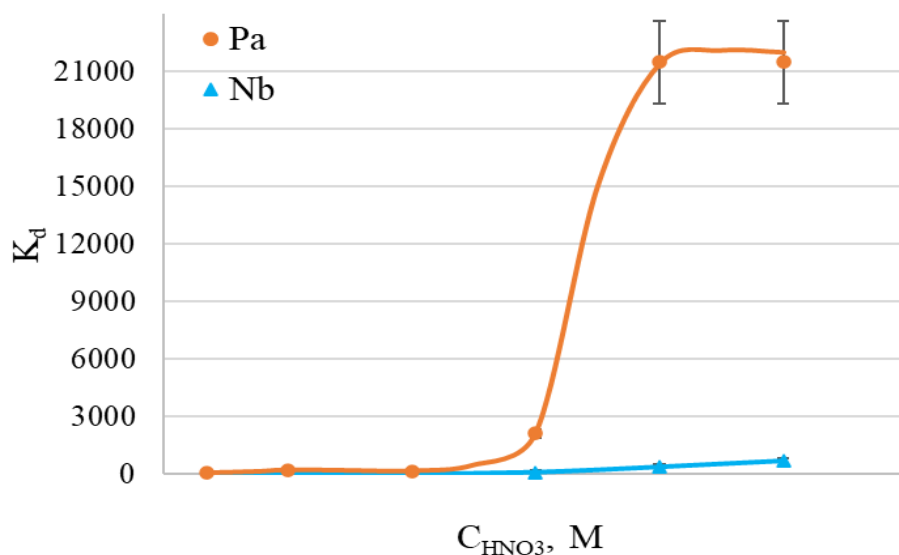


Рисунок 53 - Массовые коэффициенты распределения протактиния и ниобия на дигликольамиде (ТОДГА), закрепленном на дивинилбензольной подложке в зависимости от концентрации HNO_3 .

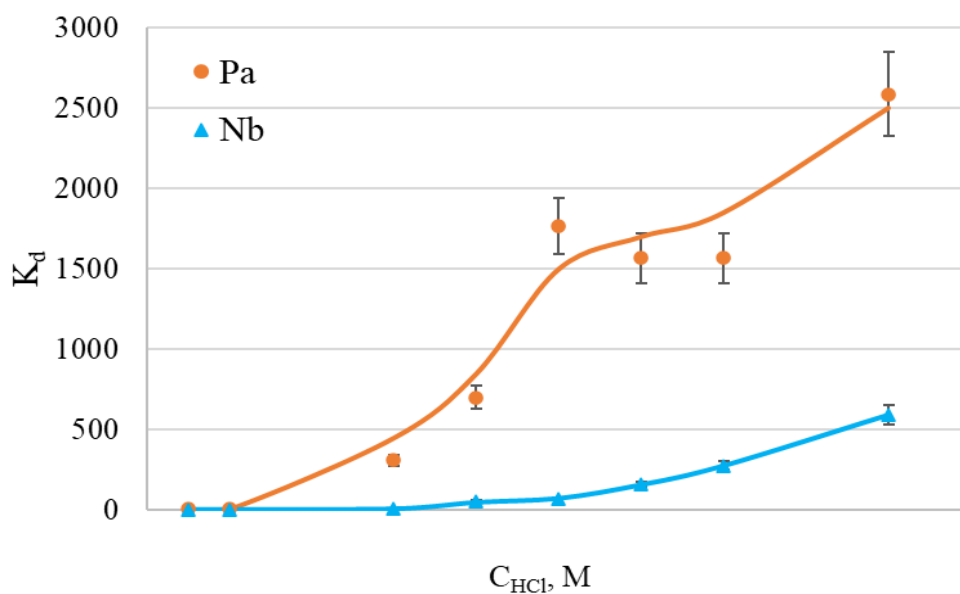


Рисунок 54 - Массовые коэффициенты распределения протактиния и ниобия на ТОДГА, закрепленном на дивинилбензольной подложке в зависимости от концентрации HCl .

Можно отметить большую разницу в коэффициентах распределения протактиния и ниобия при сорбции из азотной кислоты с концентрацией 6-10 М (1-3 порядка), что дает основание использовать данный материал для полного разделения этих радионуклидов. При сорбции из соляной кислоты разделение протактиния с ниобием возможно в области более разбавленных растворов HCl (3-4 М).

Помимо сорбционных материалов на основе обычного ТОДГА были изучены сорбенты на основе его сульфамидного производного – тию-ТОДГА. Согласно данным,

приведенным в литературе, использование сульфосодержащих сорбентов является перспективным для простого выделения чистой фракции протактиния. Полученные данные о коэффициентах распределения представлены на рисунках 55–56.

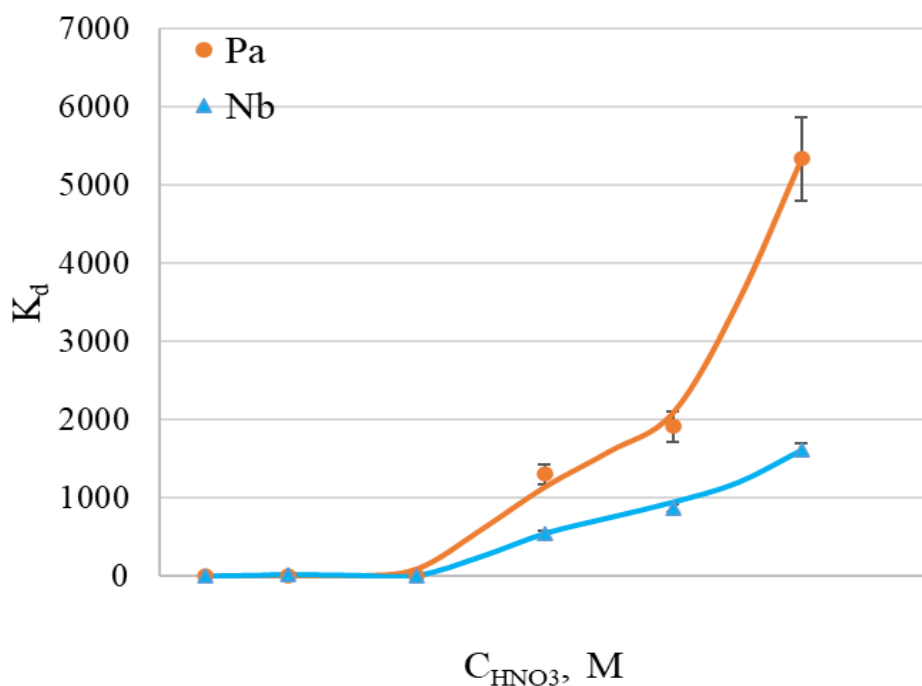


Рисунок 55 - Массовые коэффициенты распределения протактиния и ниобия на тио-ТОДГА, закрепленном на дивинилбензольной подложке в зависимости от концентрации HNO_3 .

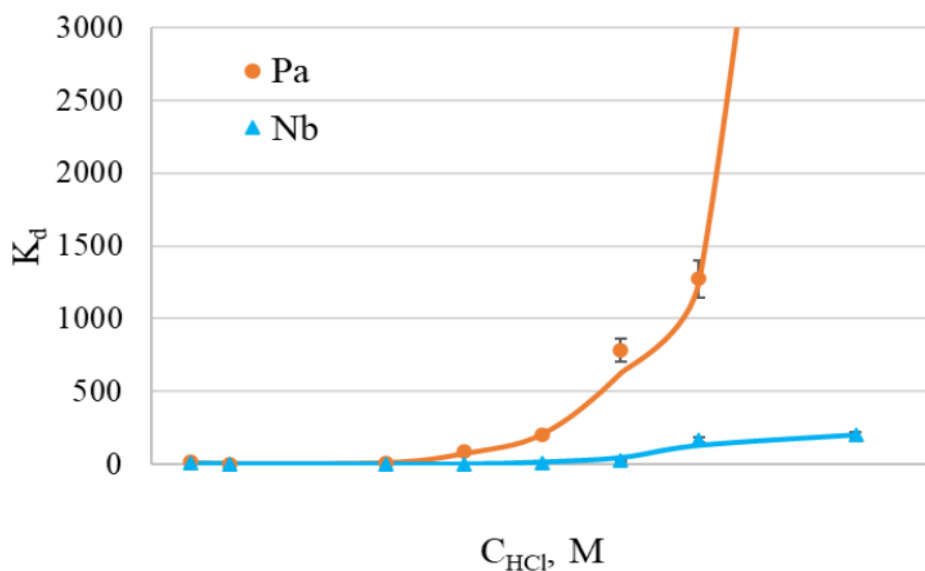


Рисунок 56 - Массовые коэффициенты распределения протактиния и ниобия на тио-ТОДГА, закрепленном на дивинилбензольной подложке в зависимости от концентрации HCl .

При использовании сорбента тио-ТОДГА в растворах азотной кислоты с концентрацией ≥ 6 М наблюдалось пожелтение сорбента и раствора, а также образование желтоватой взвеси (предположительно молекулярной серы). Кроме того, полученные коэффициенты распределения при концентрациях $\text{HNO}_3 \leq 6$ М имеют значение менее 10^2 и небольшую разницу для протактиния и ниобия.

В соляной кислоте данный сорбент показывает результаты, схожие с результатами сорбции протактиния из HNO_3 на немодифицированном ТОДГА и может быть использован для разделения Ra-Nb при концентрациях HCl в диапазоне 5-6 М.

Оба исследованных сорбента могут быть применены для разделения Ra и Nb в указанных диапазонах концентраций. В растворах HNO_3 предпочтительным является использование обычного ТОДГА, в растворах HCl – его сульфамидного производного. Полученные данные согласуются с данными для аналогичных сорбентов, использованных в литературе.

4. Разработка радиоиммуноконъюгата Th-226-DTPA-Nimotuzumab для лечения опухолей эпителиального происхождения

Использование ^{230}U , являющегося продуктом распада ^{230}Ra , в виде $^{230}\text{U}/^{226}\text{Th}$ генератора рассматривается как одно из перспективных направлений в ядерной медицине. Поскольку период полураспада ^{226}Th составляет всего 31 мин, предварительные исследования по связыванию тория с биоконъюгатами на основе моноклональных антител (МКАТ) проводятся с более долгоживущими радиоизотопами тория. Работы выполнены в рамках договора о научном сотрудничестве между ИЯИ РАН и Химическим факультетом МГУ им. М.В. Ломоносова (№ 1-2018 от 02 апреля 2018 г).

Специфичность связывания [^{234}Th]Th-DTPA-Nimotuzumab определяли на клетках A431, которые характеризуются сверхэкспрессией рецепторов эпидермального фактора роста EGFR ($\sim 1 \times 10^5$).

Клетки ($\sim 10\,000$ в лунке) в 96-луночной планшете инкубировали с 3,4 нМ ($\sim 99,26$ кБк) [^{234}Th]Th-DTPA-Nimotuzumab при 4°C в течение 2 часов.

Эксперимент проводили в 24-луночной планшете: $\sim 10\,000$ клеток/лунку. Блокировку рецепторов осуществляли с помощью оригинального антитела Nimotuzumab без бифункционального лиганда. Для этого перед добавкой меченного антитела [^{234}Th]Th-DTPA-Nimotuzumab клетки выдерживали с антителом Nimotuzumab при 4°C в течение 30 минут. Использовали следующие концентрации Nimotuzumab (0, 10, 50, 100, 1000, 5000 и 10000 нМ), каждая точка в 4 повторениях. Через 30 минут добавляли в лунки одинаковое фиксированное количество меченного [^{234}Th]Th-DTPA-Nimotuzumab ($\sim 99,26$ кБк) и

инкубировали при 4°C в течение 2 часов. После инкубации несвязанное антитело может быть отделено в виде маточного раствора, так как клетки A431 являются адгезионными и прикреплены к дну лунки.

Маточный раствор собирали для последующего измерения. Клетки трижды промывали фосфатным буферным солевым раствором (PBS 1X), pH 7,4, смыв объединяли с маточным раствором и измеряли. Клетки лизировали с помощью 250 мкл 0,2 М NaOH и лизат собирали для измерения. Образцы измеряли с помощью жидкостно-сцинтилляционного счёта для определения активности, связанной с клетками. Процент специфического связывания [^{234}Th]Th-DTPA-Nimotuzumab в присутствии немеченого Nimotuzumab клетками был рассчитан и нанесен на график.

Специфичность связывания ^{234}Th -DTPA-Nimotuzumab с EGFR на клетках A431 была подтверждена при различных концентрациях немеченого Nimotuzumab. [^{234}Th]Th-DTPA-Nimotuzumab показал специфическое связывание $11,16 \pm 0,32\%$ при совместной инкубации с 10 000 нМ Nimotuzumab (рис. 57). Известно, что немеченый Nimotuzumab характеризуется константой связывания с рецепторами EGFR $K_D = 10^{-9}\text{M}$ [Chengyan Dong, Zhaofel Liu, Fan Wang Radioligand saturation binding for quantitative analysis of ligand-receptor interactions/ Biophys Rep 2015, 1(3), 148-155], в связи с чем этой концентрации было достаточно для насыщения рецепторов на поверхности клеток A431.

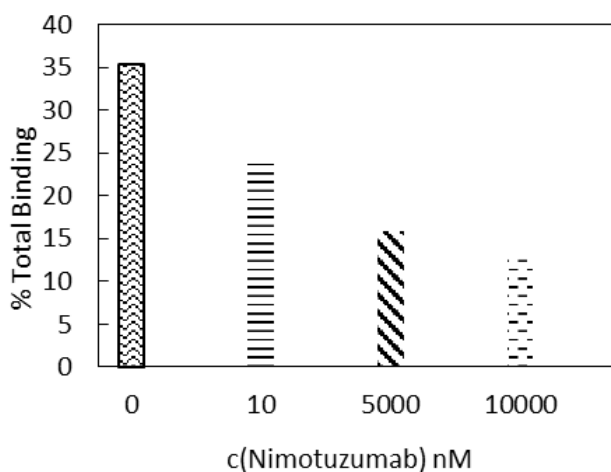


Рисунок 57 - Исследования связывания [^{234}Th]Th-DTPA-Nimotuzumab *in vitro* с клетками A431. Исследования ингибирования проводили с использованием 10 нМ, 50 нМ, 100 нМ, 1000 нМ, 5000 нМ и 10000 нМ немеченого Nimotuzumab.

Доля связывание [^{234}Th]Th-DTPA-Nimotuzumab с рецепторами клеток A431 снижалась с увеличением концентрации Nimotuzumab (рис. 57), что указывает на конкуренцию между немеченым Nimotuzumab и [^{234}Th]Th-DTPA-Nimotuzumab за сайты связывания, то есть за рецепторы EGFR, которые экспрессируют клетки. Данный факт

подтверждает специфичность [^{234}Th]Th-DTPA-Nimotuzumab к рецепторам EGFR, и, следовательно, отсутствие изменения аффинности после конъюгации с бифункциональным лигандом и получения меченного торием соединения. В дальнейших исследованиях планируется существенно сократить время инкубации для уменьшения потерь генераторного ^{226}Th вследствие распада.

5. Исследования на пучках протонов линейного ускорителя ИЯИ РАН

5.1. Преимущества протонной лучевой установки ИЯИ РАН

Двумя основными методами формирования распределения дозы в протонной терапии (ПТ) являются активное сканирование узким (карандашным) пучком с последовательным облучением мелких фрагментов опухоли и пассивное рассеяние частиц с одновременным облучением всей опухоли широким пучком. Первый метод обычно считается более современным и предпочтительным из-за его возможности точно облучать опухоли практически любой локализации и размера. Однако существуют определенные трудности в применении этого метода - например, необходимость синхронизации облучения с движением органа. Недавнее открытие клинической пользы облучения опухолей ультракороткими и мощными импульсами, называемое флэш-терапией, может быть еще одним аргументом в пользу возвращения к пассивному рассеянию на некоторых ускорителях протонов и ионов. Для различных видов облучения режим флэш-терапии соответствует облучению менее 0,5 с при мощности дозы более 40 Гр/с, тогда как в обычном режиме мощность дозы составляет всего около 0,03 Гр / с. В одной из первых работ на эту тему [1] были проведены эксперименты по облучению мелких животных с имплантированными злокачественными опухолями. Установлено, что заданный уровень лучевого поражения здоровых тканей в виде легочного фиброза в случае флэш-терапии возникает при дозах в 1,75 раза больших, чем при обычном режиме облучения. В то же время летальность облучения раковых клеток одинакова для обоих режимов. Это открывает возможности для значительного повышения качества и эффективности лучевой терапии за счет снижения постлучевых осложнений [2]. Стоит отметить, что аналогичное воздействие ультракоротких и мощных импульсов на опухоли наблюдалось при использовании рентгеновских импульсов в совершенно ином диапазоне длительности и мощности дозы [10], что может свидетельствовать об универсальном характере флэш-терапии. Естественным развитием этих исследований является внедрение протонной флэш-терапии, так как использование протонных пучков позволяет значительно улучшить конформность

облучения по сравнению с обычной лучевой терапией фотонами и электронами. Однако сочетание протонной флэш-терапии и активного сканирования встречает определенные технические трудности. При активном сканировании требуется изменить энергию пучка, чтобы заполнить максимальными дозами пятна целевых областей на разной глубине. В циклотронах и синхротронах, используемых для протонной терапии, время переключения энергии пучка обычно составляет 0,1-1,0 с, а типичный размер пятна карандашного пучка- 3-5 мм. Например, в циклотронном терапевтическом комплексе Proteus by IBA стандартное изменение энергии протона происходит за 0,9 с, так как оно связано с механическим смещением материала замедлителя. При таком относительно медленном переключении энергии трудно сканировать глубину мишени значительного размера всего за 0,5 с. возможным выходом для реализации протонной флэш-терапии на таких ускорителях может быть возврат к пассивному рассеянию широких пучков с одновременным облучением всей мишени. Работы в этом направлении ведутся в ряде научных центров, например в Сакле [2]. Другим возможным решением этой проблемы может стать использование инновационного линейного ускорителя протонов LIGHT [11], в котором энергия протонов изменяется электронным способом всего за 2-3 мс. Однако первый ускоритель такого типа сейчас только готовится к запуску в Лондоне. В то же время линейный ускоритель протонов, работающий в ИЯИ в Троицке [12], оптимально подходит для экспериментов по флэш-терапии с использованием пассивного рассеяния без ограничения размеров и положения облучаемых мишеней. Возможные мощности дозы для этого ускорителя можно оценить следующим образом. Типичными параметрами ускорителя являются энергия 160-209 МэВ, импульсный ток около 8 мА, длительность импульса до 100 мкс. Если для простоты предположить, что половина энергии падающих на мишень протонов преобразуется в дозу, то средняя мощность дозы для мишени массой 1 кг, подведенная одним импульсом ускорителя, достигает порядка 1 МГр/с. Такие мощности дозы далеко выходят за рамки возможностей стандартных клинических циклотронов и могут быть существенными для изучения воздействия коротких мощных протонных импульсов на клетки и организмы. Недавнее открытие высокой клинической эффективности облучения опухолей ультракороткими и мощными импульсами может быть еще одним аргументом в пользу возвращения к пассивному рассеянию на некоторых ускорителях протонов и ионов. Метод формирования протонного пучка с использованием пассивного рассеяния частиц проще и дешевле, чем метод активного сканирования. Одной из основных задач исследований в отчетном году было усовершенствование технологии пассивного рассеяния протонов для устранения недостатков метода пассивного рассеяния для формирования дозовых распределений.

Линейный ускоритель ИЯИ имеет общую длину ускоряющей части около 500 м. После выхода из ускорителя пучок протонов подается по вакуумным каналам длиной около 200 м в экспериментальный корпус, где находятся потребители пучков, в том числе и установка протонной терапии. Ускоритель имеет в настоящее время следующие основные рабочие характеристики: энергия протонов может варьироваться в диапазоне $E = 70 \div 230$ МэВ путем изменения количества включенных ускоряющих модулей, импульсный ток I_p принимает значения до 10 мА, длительность импульсов $\tau = 1 \div 120$ мкс, частота повторения импульсов $f = 1 \div 100$ Гц. Несущая частота основной части ускорителя составляет 991 МГц. Ускоритель может генерировать импульсы пучка непрерывно с выбранной частотой f или подавать на мишень фиксированное количество одиночных импульсов n_p в диапазоне от 1 до 1000. При импульсном токе $I_p = 10$ мА, количество протонов в отдельном импульсе пучка длительностью $\tau = 100$ мкс может достигать значений порядка 10^{13} . Именно эта особенность ускорителя, уникальная для ускорителей протонов средних энергий, дает возможность реализовывать интересующий нас режим флэш-терапии одним импульсом (splash). Ранее были предложены некоторые методы модификации системы формирования пучка пассивного рассеяния с целью повышения конформности распределения дозы. Критерием успешного выбора системы формирования пучка является минимизация расхождения контуров полученных максимальных изодозных кривых от целевого контура. Моделирование проводилось с использованием кодов Монте-Карло SRNA [13] и GEANT4, причем входные параметры пучка соответствовали параллельному пучку с профилем, соответствующим поперечному контуру выбранного элемента EF. Программа SRNA не предусматривает пользовательской настройки взаимодействия частиц, а сечения реакции рассчитываются на основе заданных материалов и энергетического диапазона частиц.

5.2. Работы по протонной терапии

5.2.1. Используемые методы и оборудование

Схема формирования протонного медицинского пучка [14] показана на рис. 58. Пучок протонов выходит из ионопровода через мембрану толщиной 1,045 мм Al и проходит через отверстие в графитовом коллиматоре диаметром 10 мм и длиной 280 мм. На выходе из коллиматора устанавливается первичный рассеиватель из медной фольги, его толщина равна 400 мкм для энергии протонов 209 МэВ и 100 мкм для 160 МэВ. Далее пучок проходит через отверстие в биологической защите диаметром 10 см и длиной 120 см, на выходе из которого установлен вторичный профилированный рассеиватель из меди с

профилированным замедлителем из плексигласа, позволяющим добиться одинаковых потерь энергии протонов во всем сечении пучка.

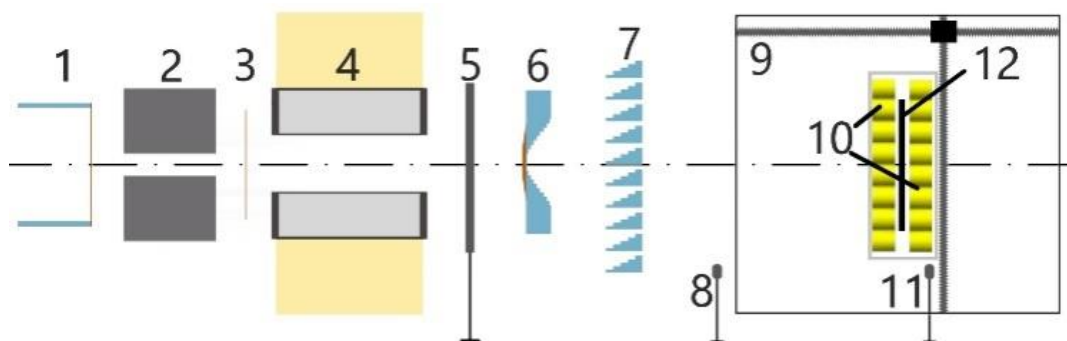


Рисунок 58 - Схема протонной установки для облучения планшетоов и чашек Петри: 1 - вакуумный канал; 2 - графитовый коллиматор; 3 - первичный рассеиватель; 4 - защита; 5 - плоскопараллельная ион. камера; 6 - вторичный рассеиватель; 7 - модулятор энергии; 8 - эталонная ион. камера; 9 - водный фантом; 10 - планшеты для образцов; 11 - полевая ион. камера; 12 - радиохромная пленка.

В рамках модернизации протонной лучевой установки было использовано следующее оборудование и технологии.

Для обеспечения необходимых параметров МПБ в систему формирования пучка был включен модулятор энергии гребенчатого типа. Относительная дозиметрия была выполнена с использованием усовершенствованной камеры Маркус -34045 в качестве основной камеры в сочетании со Scanditronix IC 10 в качестве эталонного прибора. Детекторы были подключены к электрометру PTW MULTIDOSE, подключенному к системе MERHYSTO mc2, для управления водным фантомом PTW MP3-P T41029. Распределение дозы по глубине в центральной области было измерено при частоте 50 Гц в обычном режиме и представлено на рисунке 59. Поскольку МПБ был измерен заранее, стандартный держатель ионизационной камеры был заменен на изготовленный на заказ пластинчатый держатель. Положение планшетоов было установлено в центре МПБ для облучения всей мишени в МПБ. Чтобы исключить проникновение фантомной воды в планшеты и посуду, они были заклеены водонепроницаемой пленкой.

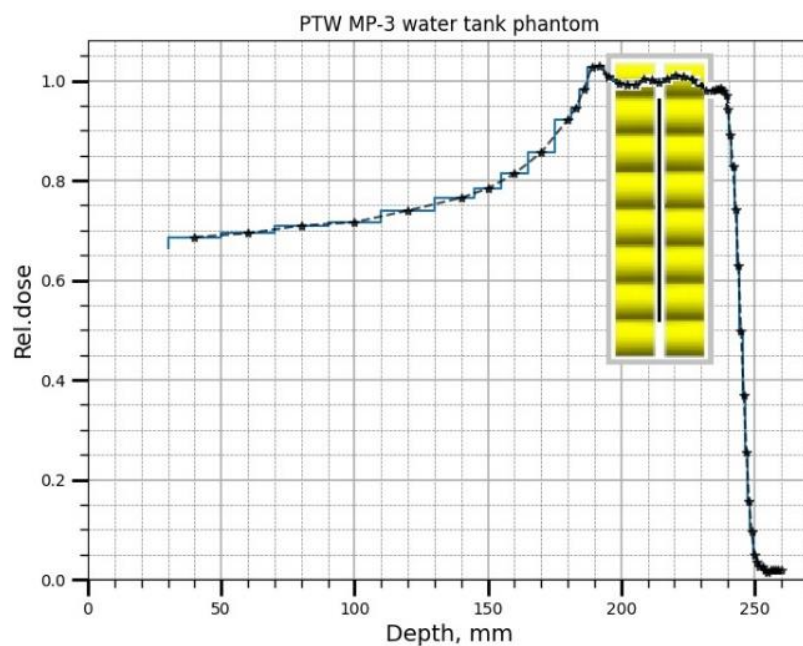


Рисунок 59 - Расположение двух планшетов относительно измеренного распределения дозы протонов по глубине в водном фантоме.

В данном отчете представлены результаты двух сеансов, проведенных с интервалом в несколько месяцев. Детали этих экспериментов немного отличаются, и мы сначала даем описание первого эксперимента, а отличительные особенности последних представлены ниже. Для оценки двух периодов инкубации - 24 и 48 часов после облучения - каждый раз одновременно облучали две чашки Петри или планшета с клетками. Для определения дозы, поглощаемой клетками, между планшетами закрепляли радиоохромные пленки EBТ2 (GafChromic). С учетом толщины планшетов и небольшого наклона измеренного распределения дозы по глубине в SOBP, представленного на рисунке 59, отклонение значений дозы в идентичных лунках двух планшетов не более 10%. Такой разброс доз дает незначительный эффект для SF. В обычном режиме мы также оценили поглощенную дозу с помощью миниатюрных ионизационных камер РТW 31010 (11 на рис. 58), помещенных в фантомную воду рядом с планшетами. Отметим, что в обычном режиме облучения результаты измерения дозы, полученные двумя независимыми методами, хорошо согласуются с погрешностью в пределах 10%. В остальных использованных нами режимах облучения измерение дозы ионизационными камерами оказалось неэффективным из-за насыщения ионизационных камер.

Во втором эксперименте мы использовали чашки Петри (35 мм, Corning) вместо пластинок для облучения клеточного материала, помещая между чашками радиоохромные пленки. Эти чашки имеют меньшую толщину, чем планшеты, что позволило без значительного отклонения дозы в тарелках одной группы установить группы из трех чашек

вдоль пучка в МПБ. Выбор чашек объяснялся желанием получить большее количество клеток при тех же условиях облучения, поскольку чаша больше одной лунки в 24-планшете. В последнем эксперименте мы использовали как планшеты с 24 лунками (SPL Lifesciences), так и чашки Петри. В качестве детекторов мы использовали пленки EBT-XD (GafChromic) с большим диапазоном доз вместо EBT-2.

Подготовка, обработка и анализ клеток.

Были изучены две линии опухолевых клеток: колоректальная аденокарцинома человека HCT116 и рак толстой кишки HT29, предоставленные Российским научным центром рентгенорадиологии Минздрава. За нормальные клетки были взяты мезенхимальные стволовые клетки жировой ткани человека (ADSC) (фибробласты), предоставленные Институтом биологии развития им. А.Н. Кольцова РАН. Опухолевые клетки выращивали в культуральных флаконах (SPL Lifesciences) в среде DMEM (PanEco, www.paneco-ltd.ru), с высоким содержанием глюкозы (4,5 г / л) с добавлением гентамицина, L-глутамина и 10% фетального телячьего сыворотки (Biosera), фибробласты культивировали в RPMI 1640 (PanEco). Для последующей проточной цитометрии раковые клетки помещали в 24-луночные планшеты и 35-мм чашки Петри в концентрации 50000 клеток на лунку/чашку. Нормальные клетки распределяли в концентрации 35000 клеток на лунку/чашку. До и после облучения клетки хранили в CO₂-инкубаторе (Binder) в стандартных условиях (температура 37 ° C, относительная влажность около 95%, концентрация CO₂ 5%). Клеточные реакции изучали на цитофлуориметре Cytomics FC500 (Бекман Коултер, США). Были определены следующие показатели: уровень раннего апоптоза, выраженный количеством клеток, положительных по аннексину (AnnexinV-FITC, Beckman Coulter Inc., США) и отрицательных по пропидию (PI), уровень позднего апоптоза - положительных по аннексину и пропидию и уровень некроза - отрицательный для аннексина и положительный для пропидия. Есть несколько других методов оценки реакции клеток на радиацию. Однако в нашем случае из-за большого количества проб и территориальной удаленности радиационного объекта и биологической лаборатории был выбран вышеуказанный метод «отложенного» цитометрического анализа.

5.2.2. Полученные в 2021 году результаты по протонной флэш терапии

Для испытания установленного оборудования и для проведения исследований по радиологии и радиобиологии были проведены 2 сеанса (по 4 дня) подачи пучка протонов на установки КПТ и большое количество испытательных и исследовательских сеансов на рентгенотерапевтическом аппарате и ускорителе электронов.

В сеансах на протонной лучевой установке была использована Система двойного рассеяния, спроектированная с помощью программы NEU. Измерения распределений поглощенной дозы в воде фантома выполнялись с помощью анализатора дозы MP3-P T41029, включающего водный фантом из акрила с внутренним размером 448x480x350мм³, механизм перемещения детектора в фантоме, осуществляющий перемещения с точностью 0,1 мм, две ионизационные камеры (полевая и референсная), двухканальный электрометр для измерения ионизационного тока камер, блок управления перемещением детектора и управляющий компьютер. Регистрировалось отношение полевой и референсной камер (цифровое деление сигналов), что позволяло минимизировать влияние временной нестабильности пучка на результаты измерений. В качестве референсной камеры использовалась ионизационная камера IC-10 объемом 0,14 см³ наперсткового типа. В качестве полевой камеры при измерении профилей и глубинных доз использовалась плоскопараллельная камера Advanced Markus Chamber Type 34045 объемом 0.02 см³. Для измерений интенсивности сформированного пучка и отсчета мониторных единиц была используется проходная плоскопараллельная камера модели 786 (PTW Freiburg), используемая совместно с клиническим дозиметром Multidos. Камера устанавливается на оптической скамье на расстоянии 10 см от вторичного рассеивателя.

5.3. Исследование сочетанной фотодинамической и лучевой терапии

5.3.1. Используемое оборудование и методы сочетанной терапии

В отчетном году была спроектирована и изготовлена новая установка для сочетанного облучения планшетов с клетками (а в будущем и мелких животных) световым и ионизирующим излучением. Эта установка была спроектирована с учетом недостатков двух других установок, изготовленных в рамках этого проекта в предыдущий год. Ниже приводится краткое описание этой установки.

Основой установки является источник светового излучения с регулируемой длиной волны в диапазоне 658-665 нм. С помощью связующего кабеля происходит передача данных и управление излучателем. Сверху излучателя находится кассета, в которую устанавливается лабораторный планшет с исследуемыми образцами. Источник излучения выполнен на основе 24-х лазерных светодиодов (мощность каждого – 2 Вт). Общая мощность на выходе из излучателя, измеренная в месте, предназначенного под установку лабораторного планшета составляет около 7.5 Вт. На корпусе блока управления находится концевой разъем для подключения связующего кабеля, расположенного в изолированной оболочке и имеет длину 25 м (чтобы иметь возможность разместить излучатель в зоне

ионизирующего излучения. В излучателе с помощью набора линз, установленных на диоды, пучок расширяется до размера рабочей зоны 80x122 мм и создается поле равной освещенности на ячейках кассеты. На одну ячейку приходится приблизительно не менее 50 мВт/см² плотности мощности излучения на длине волны 663 нм. Максимальное значение плотности мощности - 80 мВт/см². Блок управления позволяет регулировать время работы (экспозиции), а также температуру на диодах. Блок управления (БУ) построен на базе одноплатного микрокомпьютера Raspberry-Pi-2 (RPI). БУ содержит также сенсорный дисплей, интерфейсную плату, драйвер диодов, стабилизатор температуры и его контроллер. Питание БУ осуществляется от блока питания с выходными напряжениями 5В, 3А и 12 В, 2А. Работа БУ контролируется программой, работающей в среде операционной системы LINUX. Особенностью RPI является наличие портов GPIO, благодаря которым RPI можно использовать для управления внешними устройствами. На плате установлен 40-контактный разъем для доступа к портам GPIO. Наличие контроллера HDMI позволяет подключать дисплей непосредственно к плате, наличие встроенной звуковой карты позволяет подключить активную звуковую колонку к 3,5 мм разъему на плате. Устройством памяти в RPI является microSDHC - карта объемом от 4 Гб. RPI обладает интерфейсами UART, I2C, SPI. При помощи Ethernet разъема легко обновлять операционную систему, а также осуществлять удаленное управление прибором через локальную или глобальную сеть. Четыре USB разъема позволяют одновременно подключить клавиатуру, манипулятор "Мышь", сенсорный дисплей и внешнее устройство памяти (например, флеш-накопитель). Встроенная энергонезависимая память позволяет вести протокол использования прибора и хранить все необходимые настроечные параметры.

Каждый эксперимент включал следующие режимы облучения: контрольный планшет без облучения, рентгеновское облучение на рентгенотерапевтическом аппарате (ЛТ), лазерное облучение (ФДТ), сочетанное облучение (ЛТ+ФДТ) и два варианта последовательного облучения с различной очередностью облучений (ЛТ, ФДТ). Были оптимизированы дозы для каждого вида облучения и получены следующие оптимальные значения: 4 Гр для ЛТ и 7,5 Дж/см² для облучения светом. Доза ионизирующего излучения определялась с помощью радиохромных плеток Gafchromic EBT-2 и EBT-XD. Реакции клеток сильно зависели от концентрации ФС. Наиболее стабильные и нетривиальные реакции клеток на облучение наблюдались при концентрациях хлорина Еб в районе 0.05 мкМ. В качестве метода статистической обработки использовался как парный t-test (с использованием пакета EXCEL), так и t-критерий Вилкоксона.

5.3.2. Результаты исследования сочетанной фотодинамической и лучевой терапии

План работ отчетного года был полностью выполнен и были проведены дополнительные исследования, важность которых выяснилась в процессе работы по проекту. Это относится в первую очередь к анализу результатов облучения клеток с использованием проточной цитометрии. Основные полученные результаты отчетного года состоят в следующем.

Было проведено более 40 экспериментов с клетками. Общее количество облученных планшетов на 96 и 24 лунки с клетками составило более 250 штук. Каждый эксперимент включал предварительную подготовку клеток с их распределением по лункам планшетов и предварительной инкубацией в течение 24 часов. За 2 часа до облучения вносился фотосенсибилизатор (ФС). После облучения планшеты выдерживались в инкубаторе в течение 24 или 48 часов, после чего исследовались с помощью МТТ-теста (с использованием анализатора иммуноферментных реакций) или проточной цитометрии (с использованием проточного цитофлюориметра). Полученные результаты анализировались с использованием различных статистических методов и готовилось задание и клетки на следующий эксперимент. Таким образом, в неделю проводилось не более одного эксперимента. В отчетном году для экспериментов в качестве опухолевых клеток в основном использовались клетки аденокарциномы легкого человека A549, которые показали стабильную реакцию на различные режимы облучения. В качестве ФС изучались фотодитазин, бактериохлорин и хлорин Е6. Наиболее удобным в работе и дающим стабильный эффект от использования новых режимов сочетанного облучения оказался последний из перечисленных ФС.

В отчетном году была спроектирована и изготовлена новая установка для сочетанного облучения планшетов с клетками (а в будущем и мелких животных) световым и ионизирующим излучением. Эта установка была спроектирована с учетом недостатков двух других установок, изготовленных в рамках этого проекта в предыдущий год

Каждый проведенный эксперимент включал следующие режимы облучения: контрольный планшет без облучения, рентгеновское облучение на рентгенотерапевтическом аппарате (ЛТ), лазерное облучение (ФДТ), сочетанное облучение (ЛТ+ФДТ) и два варианта последовательного облучения с различной очередностью облучений (ЛТ, ФДТ). Были оптимизированы дозы для каждого вида облучения и получены следующие оптимальные значения: 4 Гр для ЛТ и 7,5 Дж/см² для облучения светом. Доза ионизирующего излучения определялась с помощью радиохромных плеток Gafchromic EBT-2 и EBT-XD. Реакции клеток сильно зависели от концентрации ФС. Наиболее

стабильные и нетривиальные реакции клеток на облучение наблюдались при концентрациях хлорина Е6 в районе 0.05 мкМ. В качестве метода статистической обработки использовался как парный t-test (с использованием пакета EXCEL), так и t-критерий Вилкоксона.

В отчетном году была впервые проведена обработка и исследование облученных образцов в различных режимах облучения не только с использованием анализатора иммуноферментных реакций, но и с использованием проточного цитофлюориметра Cytomics FC500 (Beckman Coulter, USA). Для этого образцы клеток распределялись в 24-луночных планшетах и после инкубации обрабатывались аннексином и пропидием. Были определены следующие цитометрические показатели: уровень раннего апоптоза, выраженный количеством клеток, положительных по аннексину (AnnexinV-FITC) и отрицательных по пропидию (PI), уровень позднего апоптоза - положительных по аннексину и пропидию и уровень некроза - отрицательный для аннексина и положительный для пропидия. Наиболее интересные и стабильные результаты были получены по суммарному (раннему и позднему) апоптозу клеток. Основным новым качественным выводом из экспериментов этого года состоит в следующем: общий апоптоз опухолевых клеток при сочетанном воздействии ФДТ и ЛТ существенно (в 1.4 раза) превосходит сумму апоптоза от отдельно проведенных ФДТ и ЛТ. Поскольку известно, что ФС концентрируется преимущественно в опухолевых клетках, полученный результат открывает возможность повысить качество лечения опухолей за счет уменьшений лучевых и других поражений нормальных тканей и органов в результате проведения терапии.

6. Задачи ЛАЯ

6.1. Разработка методов измерения радиационно-защитных свойств композитного материала в режиме программного управления для повышения эффективности радиационно-защитной одежды

6.1.1. Разработка методики и аппаратуры измерения радиационно-защитных свойств композитного материала в режиме программного управления

6.1.1.1. Методика измерения ослабления композитным материалом гамма-излучения от источника кобальт-57 с помощью спектрометра СКС-07П-Г41 в режиме программного управления

Исследование радиационных полей при аварийных ситуациях на радиационно-опасных объектах привели к созданию новых средств индивидуальной защиты на основе металл-органических композиционных материалов. В связи с этим возникла необходимость исследования радиационно-защитных свойств (РЗС) материалов в полях

гамма и бета излучений. Такие исследования проводятся по соглашению с ОАО «ПТС», изготавливающей индивидуальную радиационно-защитную одежду.

При создании радиационно-защитной одежды используется широкополосный листовой композитный материал. Для проверки РЗС композитного материала создан испытательный стенд, включающий системы измерения: спектрометр СКС-07П-Г41 и радиометр МКС-01Р. Спектрометр СКС-07П-Г41 позволяет проводить измерения величины и однородности ослабления внешнего облучения гамма-излучением с энергией 122 кэВ от источника ^{57}Co по большой площади. Спектрометр включает сцинтилляционный детектор БДЭГ2-38-01, процессор импульсных сигналов SBS-75, компьютер оператора с программой управления «Эмулятор анализатора» (рис. 60).



Рисунок 60 – Спектрометр СКС-07П-Г41 с гамма-детектором и модулем SBS-75.

С помощью процессора SBS-75 под управлением программы «Эмулятор анализатора» на спектрометре осуществляется набор гамма спектров и сохранение их базе данных компьютера (рис. 61).

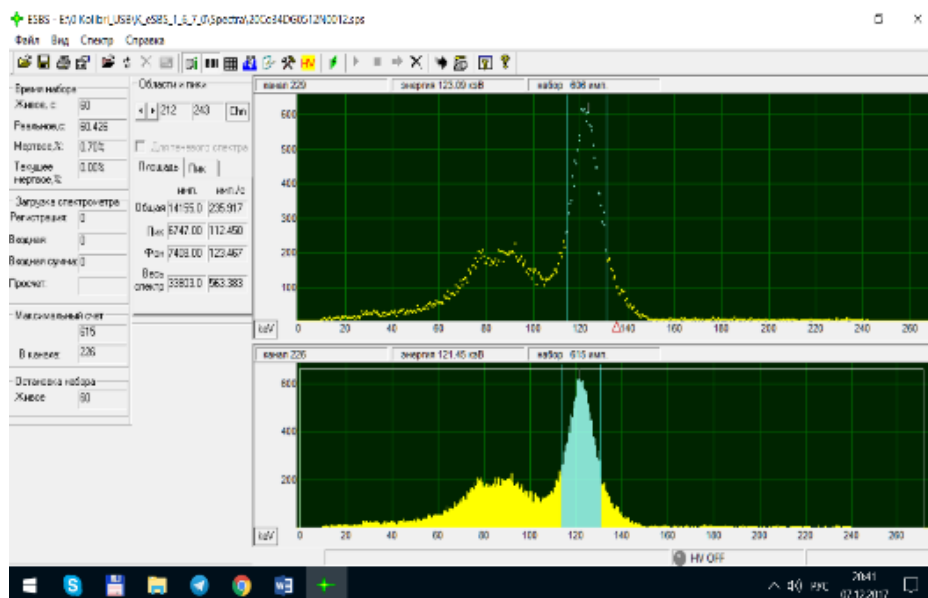


Рисунок 61 – Панель управления программы «Эмулятор анализатора» спектрометра.

Программа накапливает гамма спектры автоматизированном режиме и анализирует его в режиме реального времени, вычисляя площадь пика и фоновую составляющую спектра. В области энергии 122 кэВ измеряются потоки прямого гамма-излучения от источника ^{57}Co и ослабленного защитным материалом излучения, по которым определяется коэффициент ослабления гамма-излучения. Время измерения потоков в одной точке композитного материала с точностью 1% составляет 1 минута при мёртвом времени менее 1%. Измеренный коэффициент ослабления гамма-излучения свинцового композитного материала составил 3.5. Программа управления спектрометром «Эмулятор анализатора» имеет режим автоматизированного набора гамма спектров в течении заданного времени (1 мин) через определённый интервал времени. Автоматический режим работы стенда: подача широкополосного композитного материала, передвижение и юстировка гамма источника и детектора должен быть согласован с режимом измерения и накопления спектрометрических данных и позволять проводить измерения в заданных точках облучения широкополосного защитного материала. Для контроля процесса измерения создан блок управления режимом работы процессора SBS-75, осуществляющий блокировку измерения по стробу с регулируемым временем.

6.1.1.2. Методика измерения ослабления композитным материалом бета излучения от источника стронций-90 с помощью радиометра МКС-01Р в режиме программного управления

Радиометр МКС-01Р с бета детектором и модулем управления Raspberry Pi [8] непрерывно измеряет величины ослабленного композитным материалом внешнее бета облучения от источника ^{90}Sr (^{90}Y) (рис. 62).



Рисунок 62 – а: радиометр МКС-01Р с бета детектором и модулем управления Raspberry Pi; б: диаграмма потока бета частиц, измеренного с помощью радиометра МКС-01Р.

Измеренные данные о потоке бета частиц в режиме реального времени передаются в локальную сеть с помощью модуля управления Raspberry Pi и накапливаются в файлах в базе данных на сервере. Собранные в файлах данные за 1 минуту непрерывно анализируются и выводятся в виде диаграммы на веб-страницу сервера (рис. 3). Там же выводится доступ к базе данных с файлами о измеренных потоках бета частиц для дальнейшей обработки и анализа для определения величины поглощения композитным материалом внешнего бета излучения.

6.1.1.3. Разработка методов повышения эффективности радиационной защиты жизненно важных органов персонала в одежде из композитного материала

Микрочастицы металла интенсивно поглощают внешнее излучение и снижают его воздействие на организм, тем самым обеспечивая радиационно-защитные свойства композитного материала. При облучении металл-органического композита металлические микрочастицы генерирует характеристическое рентгеновское излучение, Оже-электроны и

конверсионные электроны (рис. 63). Интенсивность характеристического излучения для свинцового материала составляет более 15% от излучения, прошедшего через материал с коэффициентом ослабления около 3.5. Вторичное излучение для вольфрама составляет 2% при ослаблении внешнего гамма-излучения в 2 раза. Когда внешнее излучение ослабляется в 10 или более раз, вторичное излучение становится доминирующим (рис. 63).

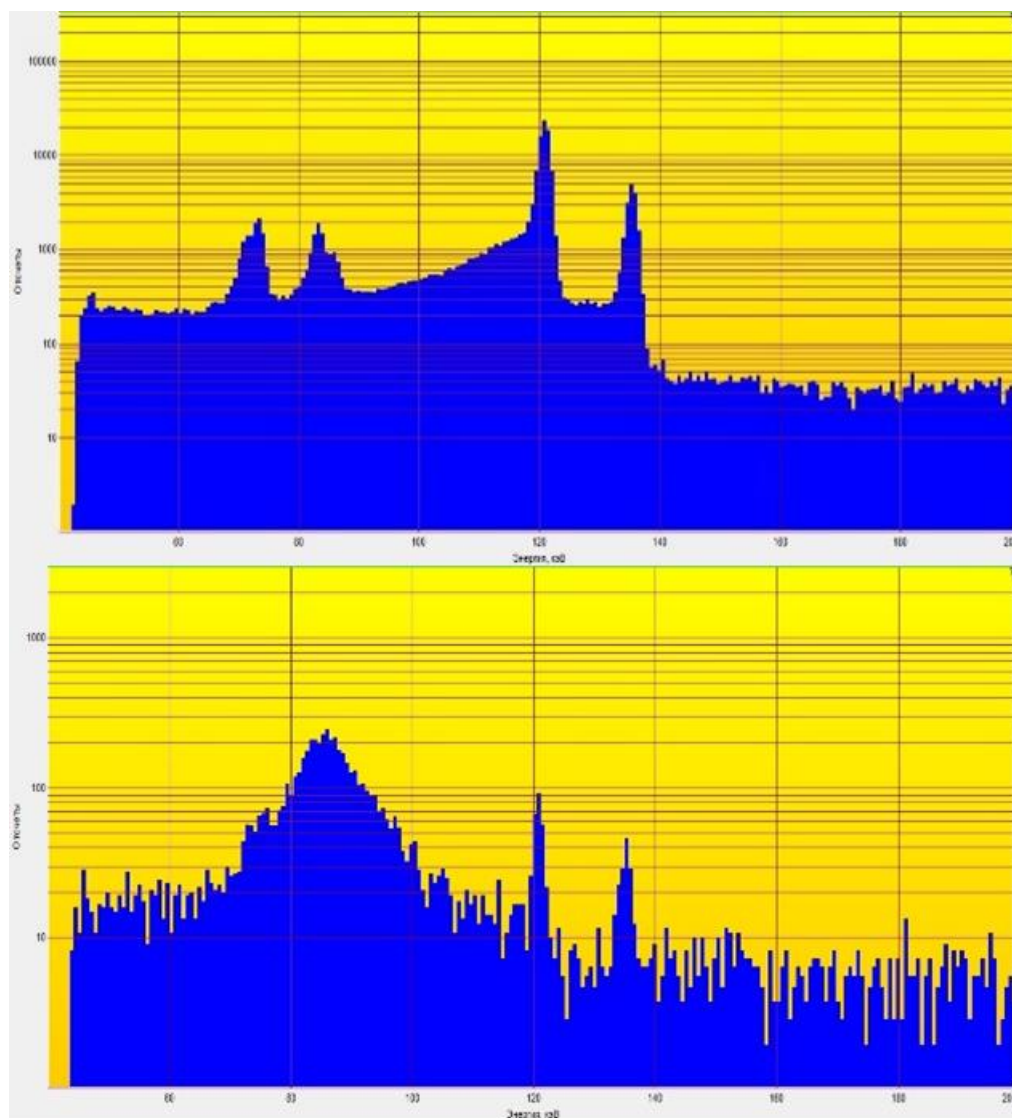


Рисунок 63 – Верхняя панель: спектр излучения от свинцовой компоненты композитного материала, измеренный Ge-детектором. В дополнение к пикам от источника ^{57}Co при 122.1 кэВ и 136.5 кэВ имеются пики характеристического излучения свинца; нижняя панель – спектр излучения от висмута с большим коэффициентом ослабления внешнего гамма-излучения (10).

Вторичное рентгеновское и электронное излучение создает дополнительную дозу облучения персонала, находящегося в радиационно-защитной одежде. Это излучение особенно опасно при его генерации внешним излучением на внутреннем слое композитного материала защитной одежды. Это излучение может значительно увеличить остаточную

дозу облучения защищаемого персонала. Для повышения эффективности индивидуальной радиационной защиты композитный материал должен иметь градиент плотности распределения металлической компоненты по толщине.

6.2. Исследование радиологической эффективности металл - органических композитов для использования их в качестве доза повышающих агентов в контрастной лучевой терапии

6.2.1. Исследование радиологической эффективности металл-органических композитов на тормозном пучке линейного ускорителя электронов СЛ75-5МТ

Исследована возможность использования тормозных фотонов СЛ75-5МТ для увеличения поглощения излучения металлоорганическими композитами [4]. Электронный ускоритель фотонов с энергией 0.5-4.5 МэВ (80% потока) создавал дозу 2 Грэй / мин на расстоянии 1 метр. Фотоны линейного ускорителя электронов создают вторичное рентгеновское излучение и электроны в повышающих локальную дозу облучения металлических микрочастицах. Дозу, поглощенную тканевым фантомом с металлическими агентами (Cd, Au, W, Bi, Pb), измеряли дозиметрическим методом PTW MULTIDOS с клиническими ионизационными камерами. Кроме того, гамма-излучение фантома было измерено с помощью гамма-детекторов БДМГ-08Р. Для препаратов, увеличивающих дозу Au, Bi, Pb, поглощенная доза увеличивается на 10-20%. Существенное увеличение поглощенной дозы наблюдалось в реакции $d(\gamma, n)p$ при использовании дейтерированной воды вместо ткань-эквивалентного фантома.

6.2.2. Исследование каналирования электронов в нанокompозитах на основе макромолекул ДНК и ионов Gd и Au как доза повышающего процесса в контрастной лучевой терапии

Радиационное облучение генерирует в нанокompозитах рентгеновское излучение, конверсионные и Оже-электроны. При использовании в контрастной лучевой терапии нанокompозиты могут существенно повышать локальную дозу облучения раковых клеток. В работе исследован процесс распространения электронов в нанодисперсных биокompозитах на основе макромолекул дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) и ионов золота и гадолиния. Металл-органические нанокompозиты ДНК-Au и ДНК-Gd обладают жидкокристаллической структурой, в которой возможно каналирование электронов [9]. Двухцепочечные молекулы ДНК длиной 450 нм расположены на расстоянии около 5 нм друг от друга, образуя каналы в жидкокристаллической среде нанокompозитов (рис. 64а). На пару нуклеотидов ДНК в нанокompозитах приходится три иона металла.

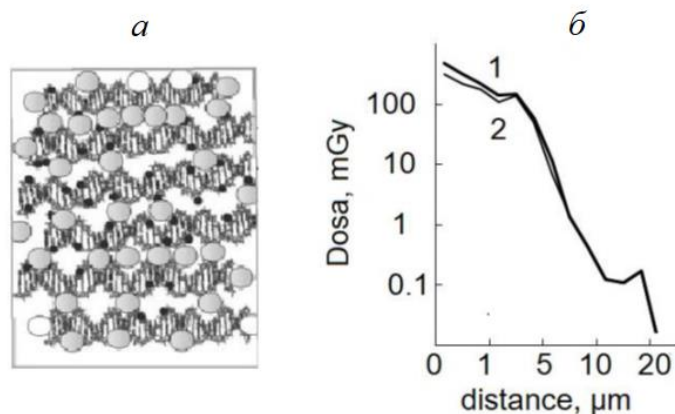


Рисунок 64 – *а* – жидкокристаллическая структура нанокompозита на основе макромолекул ДНК с ионами металла; *б* – доза облучения клетки в зависимости от расстояния до поверхности.

Рассмотрен процесс каналирования Оже-электронов в наномпозите ДНК-Gd, возникающих при облучении композита медленными нейтронами. Низкоэнергетические Оже-электроны имеют маленький пробег в обычной биоткани ($<0.5 \mu\text{m}$). Показано, что в жидкокристаллических среде ДНК-Gd за счет эффекта каналирования Оже-электроны в несколько раз увеличивают свой пробег вдоль макромолекул ДНК и существенно повышают дозу облучения раковых клеток (рис. 64б).

При пролете конверсионных или быстрых электронов в жидкокристаллических среде нанокompозитов ДНК-Gd и ДНК-Au вдоль макромолекул ДНК они совершают периодические движения относительно ионов металлов. При этом они генерируют электромагнитное излучение с характерной частотой, определяемой радиусом экранирования электронов [10]. Фотоны с минимальной длиной волны излучаются в узком конусе углов вдоль макромолекул ДНК. Минимальная длина волны фотонов λ определяется релятивистским фактором электронов γ и диаметром канала d (расстоянием между ДНК): $\lambda \approx d/2\gamma^{2/3}$. При энергии электронов $\sim 1 \text{ МэВ}$ минимальная длина волны фотонов, вылетающих под углом $<5^\circ$ составит 0.4 нм, что соответствует мягкому рентгеновскому излучению с энергией 5 кэВ. При больших амплитудах колебания электронов вдоль макромолекул ДНК движение является ангармоническим. При таком движении электроны создают низкочастотное электромагнитное излучение. Характерная длина волны такого излучения определяется размером нанокompозита (450 нм) и соответствует жёсткому УФ излучению (100-200 нм). Регистрируя фотоны от электронного каналирования, можно выполнять раннюю диагностику заболеваний и проводить контроль эффективности терапии заболеваний.

7. Электромагнетизм, нанокompозиты, детектирование нейтронов

7.1. Исследование аномального электромагнетизма в углеродных конденсатах

Для проверки наличия сверхпроводимости в нанографитовых углеродных пленках были проведены измерения на сверхмалых токах в сканирующем туннельном микроскопе и в локальных областях были получены подобные сверхпроводящим вольтамперные характеристики. В тоже время, в других областях поверхности пленки были получены ВАХ типичные для полупроводников. Такой результат не является подтверждением наличия сверхпроводящей фазы в нанографитовых пленках. Он свидетельствует лишь о наличии областей, подобных сверхпроводящим доменам, между которыми отсутствует когерентная связь. В тоже время наличие обратного эффекта Джозефсона указывает на присутствие сверхпроводимости. Подтверждением общей фазовой когерентности было бы обнаружение джозефсоновских токов при низких напряжениях и сверхслабых токах.

Задача повышения «критических токов» за счет создания центров пиннинга требует доступа к ускорителям тяжелых ионов, что на данном этапе проблематично в первую очередь по финансовым соображениям.

В 2021 году основные усилия были сосредоточены на исследовании зависимости электросопротивления нанографитовых пленок от величины электрического тока. Особый интерес вызывает электросопротивление при предельно малых токах – наноамперы, когда можно ожидать проявления эффектов сверхпроводимости – джозефсоновских токов. Исследование выполнялось в сотрудничестве с Троицким Институтом сверхтвердых углеродных материалов (ТИСНУМ). Проведены первые измерения электросопротивления при комнатной температуре при минимальных напряжениях десятки микровольт и токах десятки наноампер. Получены ВАХ, похожие на джозефсоновские. Результат представлен на Рис.65.

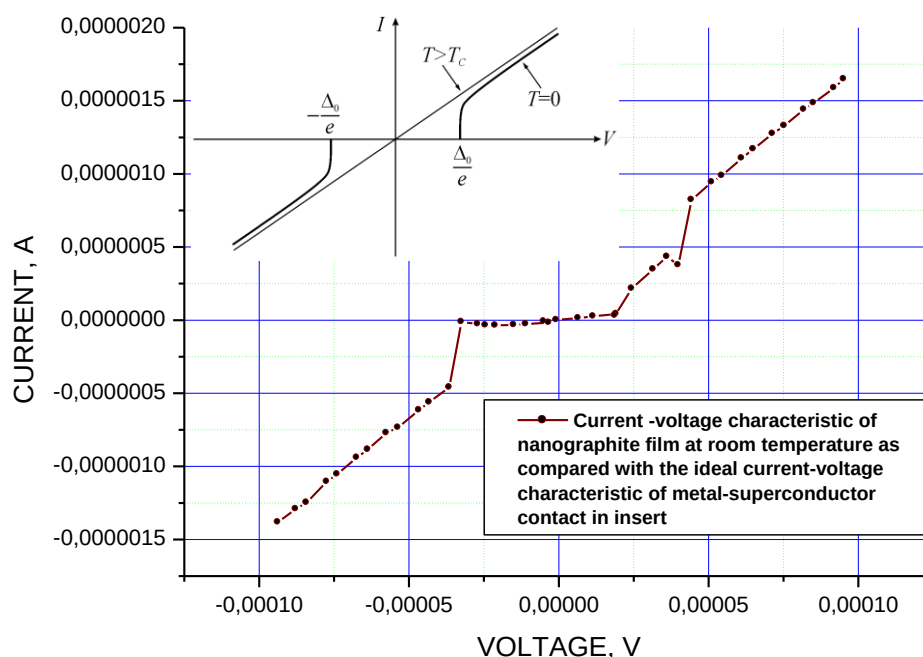


Рисунок 65 – Джозефсоноподобная ВАХ нанографитовой пленки при комнатной температуре. На вставке для сравнения представлена ВАХ структура металл-сверхпроводник. Отчетливо виден участок джозефсоновского тока в окрестности нуля и омический участок ВАХ при больших напряжениях.

Однако точность измерений пока недостаточно высока – необходимо использовать триаксиальные измерительные кабели и понизить напряжения до единиц микровольт и токи до единиц наноампер. Задачей следующего этапа исследований станет поиск возможностей проведения измерений ВАХ указанной выше точности при различных температурах. План работ на 2021 год выполнен полностью.

7.2. Разработка технологии, получение опытных образцов и исследование особенностей электродинамики нанокристаллических композитов фоновых резонаторов (НФР)

При исследовании углеродных нанографитовых пленок одним из возможных предположений явилось то, что структура их может быть подобна фоновому резонатору – ядром которого является графитовый нанокластер, а оболочкой – матрица из аморфного углерода. Согласно этой логике исследование фоновых резонаторов можно проводить по схеме нанографитовой сверхпроводимости, т.е. есть пересечение с тематикой задачи 1. В свою очередь возникает гипотеза, объясняющая сверхпроводимость как эффект фоновых резонаторов – т.е. гетерогенностью структуры материала, когда есть, по крайней мере, две разные по плотности среды, имеющие непосредственный контакт друг с другом. В таком случае отраженная от границы раздела фаз звуковая волна взаимодействует с первичной волной и резонансным образом ее усиливает, что может приводить к изменению электрон-

фононного взаимодействия и может усилить сверхпроводимость. К сожалению, экспериментальное исследование указанной гипотезы представляет собой весьма сложную задачу из-за отсутствия необходимого оборудования. Есть надежда получить некоторые результаты расчетным путем, но необходимо получить доступ к эффективным расчетным кодам.

План работ на 2021 год выполнен полностью.

7.3. Разработка перспективных методов детектирования нейтронов

Задача внедрения в практическое применение проточного газового радиохимического метода детектирования нейтронов находится в разработке в течение нескольких лет и имеет весьма важные практические применения, которые проявились в последние годы – детекторы и мониторы нейтронных потоков и их пространственных распределений, детекторы радиоактивных веществ, термометры термоядерной плазмы, спектроскоп астрономических объектов. По тематике задачи получено 3 патента РФ.

В 2021 году статья С.Г.Лебедева и В.Э.Янца «Газовый нейтронный детектор для термометрии термоядерной плазмы» и опубликована в журнале «ПОВЕРХНОСТЬ. Рентгеновские синхротронные и нейтронные исследования».

Обзорная статья С.Г.Лебедева и В.Э.Янца «State-of-the-Art Progress of Gaseous Radiochemical Method for Detecting of Ionizing Radiation» опубликована в журнале Nuclear Engineering and Technology. Статья описывает результаты более чем 20-летних исследований газового радиохимического метода детектирования ионизирующих излучений, а также его приложений в диагностике нейтрино, нейтронов, заряженных частиц, термометрии термоядерной плазмы, исследовании структуры и динамики астрофизических объектов, позиционно-чувствительной дозиметрии и измерении спектров бомбардирующих частиц.

Кроме того, была подготовлена заявка на патент РФ С.Г.Лебедева и В.Э.Янца «Газовый радиохимический способ термометрии термоядерной плазмы» № **2021129486**.

План работ на 2021 год выполнен полностью.

8. Задачи БНО

8.1. «Поиск вариаций потока тепловых нейтронов в подземной лаборатории НЛГЗ-4900 в БНО ИЯИ РАН, Связанных с Солнечными и Лунными приливными эффектами, метеорологическими условиями, сейсмической активностью в регионе»

Поток нейтронов в подземных лабораториях является критическим фактором при оценке фона в низкофоновых экспериментах, таких как эксперименты по поиску двойного бета распада, поиск темной материи и т. д. Одним из основных источников фона является естественный распад радионуклидов, содержащихся в гнейсе (порода стен подземной камеры). Для моделирования основных источников нейтронного фона в данной работе был использован программный пакет Geant4 [1].

На первом этапе была измерена активность материнских радионуклидов в гнейсах. Получены следующие спектры гамма-активности радионуклидов:

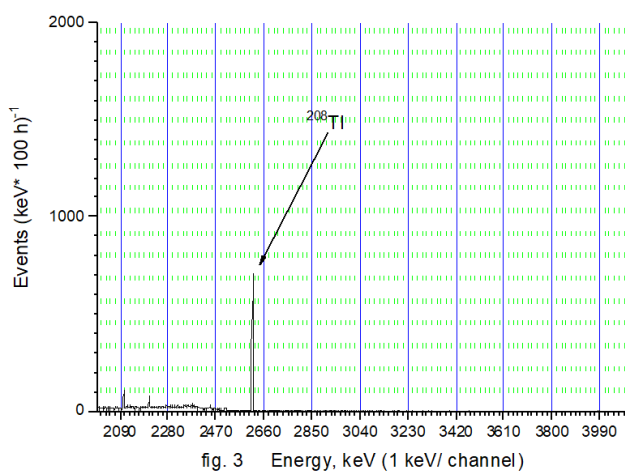
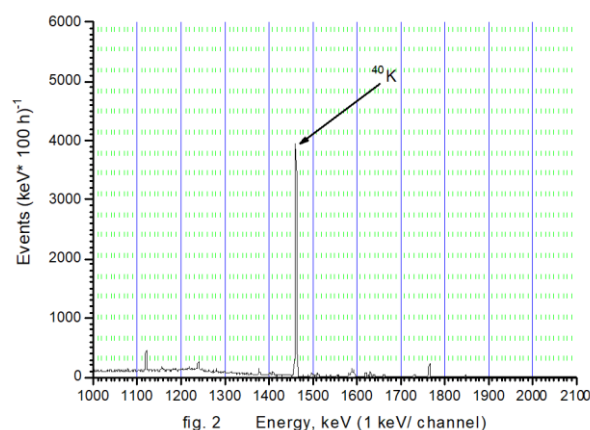
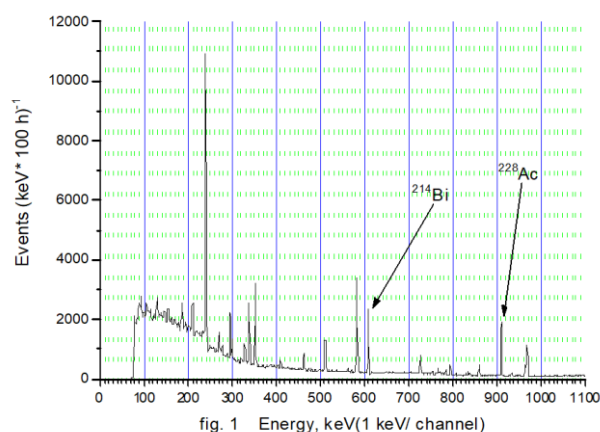


Рисунок 66 – Спектры гамма-линий, полученные с помощью полупроводникового детектора из сверхчистого германия.

В таблице 4. Представлены результирующие данные по активностям радионуклидов:

Isotope	Line energy (keV)	Registration effectivity (%)	window (keV)	Count rate in the window, (without of bed) (hour ⁻¹)	Semiconductor detector background (without of bed) (hour ⁻¹)	Activity (without of detector background) (Bq/kg)
⁴⁰ K	1460.8	0.81	±5	138	$2.3 \cdot 10^{-2}$	282±2
²⁰⁸ Tl	2614.5	0.47	±6	28,6	$1.1 \cdot 10^{-2}$	10.9±2.0
²¹⁴ Bi	609.3	1.61	±4	53,0	$2.2 \cdot 10^{-2}$	12.6±0.2
²²⁸ Ac	911.2	1.18	±4	52,4	$1.2 \cdot 10^{-2}$	29.2±0.4

Полученные активности можно пересчитать на активности U-238, Th-232 и K-40:

²³⁸U — 12.6 Bq/kg, ²³²Th — 29.2 Bq/kg. С учетом плотности гнейса имеем ²³⁸U — $3.28 \cdot 10^4$ Bq/m³, ²³²Th — $7.59 \cdot 10^4$ Bq/m³.

Т.к. не было прямого измерения химического состава исследуемых образцов, поэтому был взят химический состав ближайшей точки горы Дых-су [4] (см. Таблицу 5).

Таблица 5. Химический состав породы, в %:

SiO ₂	TiO ₂	Al ₂ O ₃	Fe ₂ O ₃	FeO	MnO	MgO	CaO	Na ₂ O	K ₂ O	H ₂ O	P ₂ O ₅
69.343	0	15.438	1.396	1.17	0	1.177	2.763	4.278	3.969	0.419	0

На первой стадии моделирования, были воспроизведены спектры выхода нейтронов от α -частиц определенных энергий. Был использована библиотека Geant4 - QBVC. В каждом случае было разыграно 1 миллиард начальных событий. Выход нейтронов составил $1,9 \cdot 10^{-5}$ за распад. Как пример, на рис. 67 показан спектр нейтронов от α -частицы с энергией 8,78 МэВ от распада Po-212.

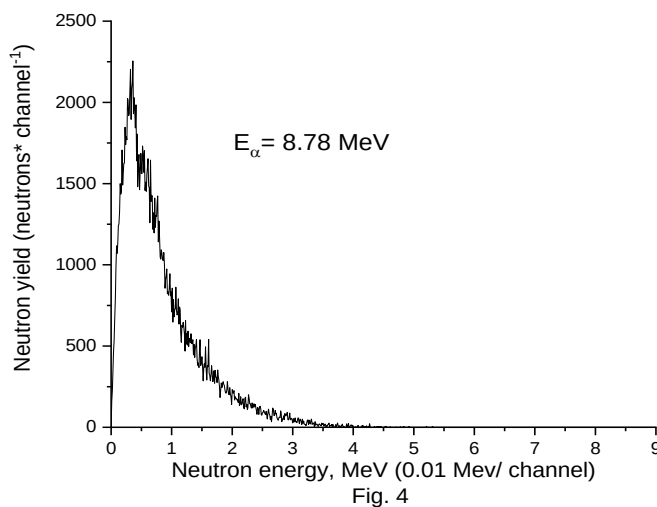


Рисунок 67 – Спектр нейтронов от α -частицы с энергией 8,78 МэВ от распада Po-212.

На рис. 68 показан суммарный спектр нейтронов, образующихся при распадах в ряду тория для случая динамического изотопного равновесия. На рис. 69 показан спектр нейтронов от распадов в уран-радиевом ряду, а на рис. 70 показан спектр нейтронов от распадов в уран-актиниевом ряду. При этом во всех этих сериях были получены нейтроны с энергией не менее 10 кэВ.

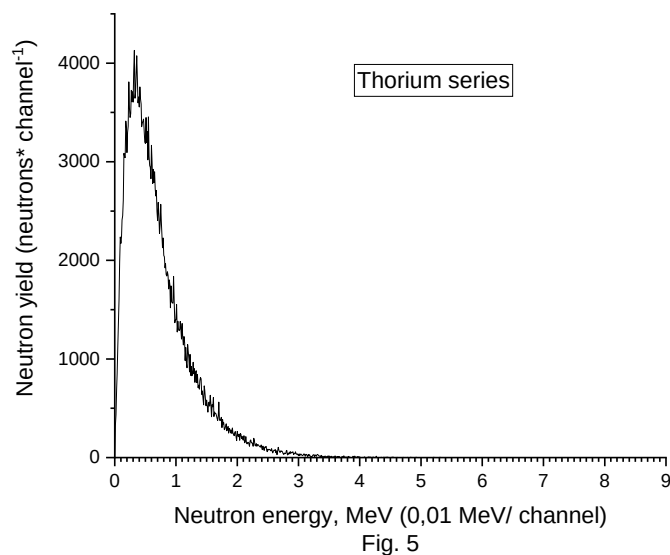


Рисунок 68 – Спектр нейтронов, образующихся при распадах в ряду тория.

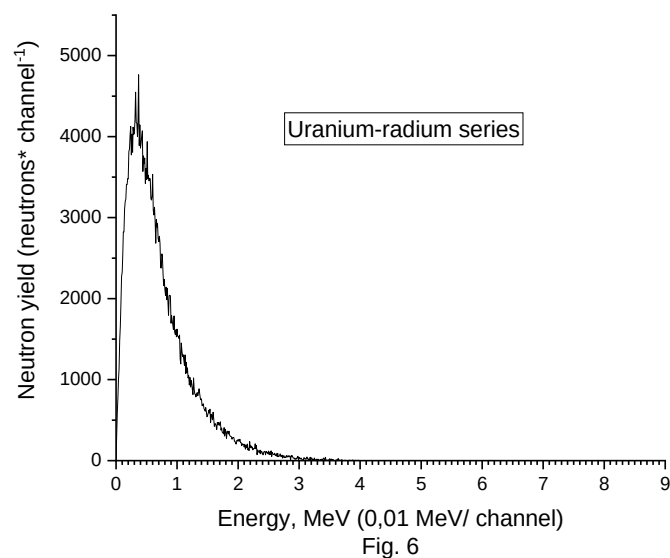


Рисунок 69 – Спектр нейтронов от распадов в уран-радиевом ряду.

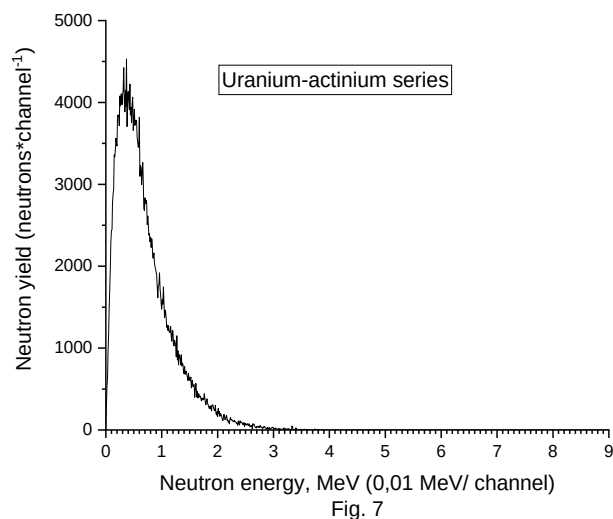


Рисунок 70 – Спектр нейтронов от распадов в уран-актиниевом ряду.

Путем суммирования, с учетом статистического веса и активности материнских нуклидов, был рассчитан общий спектр на рис. 71. Этот спектр будет использоваться для статистической выборки начальных нейтронов в гнейсе. Общее количество нейтронов на рис. 8 равно 38,6 на м^3 гнейса.

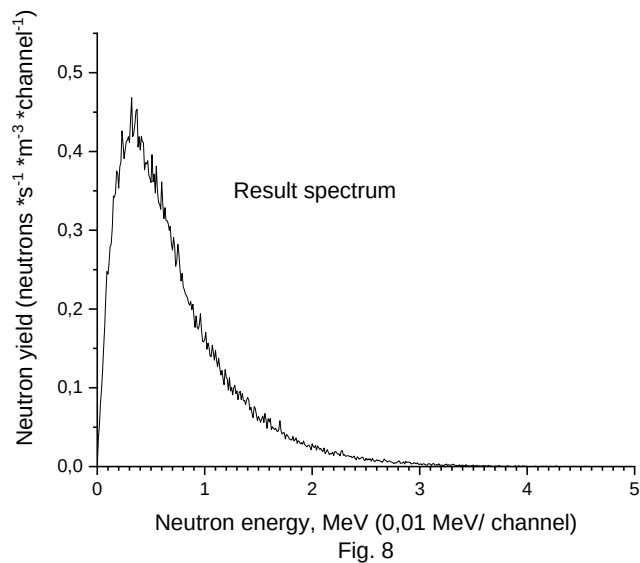


Рисунок 71 – Спектр нейтронов, выходящих из гнейса.

На следующем этапе было проведено моделирования выхода нейтронов, спектр рис.72, из вещества стен подземной лаборатории.

Согласно [3] длина камеры составляет 40 м, ее радиус - 3 м. Для улучшения статистической значимости результата все расчеты проводились для экспозиции 10 минут.

Таким образом, в расчетах используется гнейсовая трубка с внутренним радиусом 3 м и длиной 40 м.

Поскольку выход нейтронов составляет 10^{-4} , извлечение α -частиц с последующей генерацией нейтронов нецелесообразно из-за требующегося большого машинного времени. Поэтому был воспроизведен спектр начальных нейтронов на основе рис. 71. В то же время, если для расчета начальных нейтронов в гнейсовой трубе толщиной 1 м требуется около 20 миллионов событий, то для α -частиц в том же объеме потребуется уже 40 миллиардов событий.

Для моделирования взаимодействия нейтронов с веществом был использован библиотека Geant4 - QGSP_BER_T_HP [10]. На первом этапе моделирования был рассчитан поток нейтронов на границе стенки гнейса и воздушной полости. Чтобы избежать краевых эффектов, были приняты во внимание нейтроны, исходящие из гнейса центральной части трубы длиной 10 м, что соответствует площади поверхности выбранной зоны $188,5 \text{ м}^2$.

Сначала было проведено пробное моделирование с внешним радиусом гнейсовой трубки 4 м, что соответствует объему гнейса $879,6 \text{ м}^3$, с учетом также выхода нейтронов 38,6 и времени экспозиции 600 секунд, количество событий для расчета составляет ~ 20 миллионов, как упоминалось выше. У нейтронов, выходящих из трубки гнейса в выделенную 10-метровую часть воздушного цилиндра, записываются энергопотери в веществе, после чего событие останавливается и уничтожается, с целью экономии машинных ресурсов. Для нейтронов, высвобождаемых в других частях воздушного цилиндра, событие просто останавливается и уничтожается. Результаты моделирования представлены на 3 графиках рис. 72-рис. 74

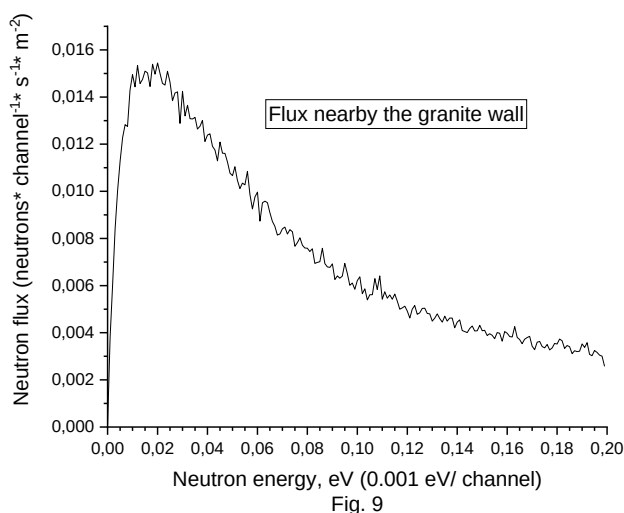


Рисунок 72 – Спектр нейтронов низкой энергии.

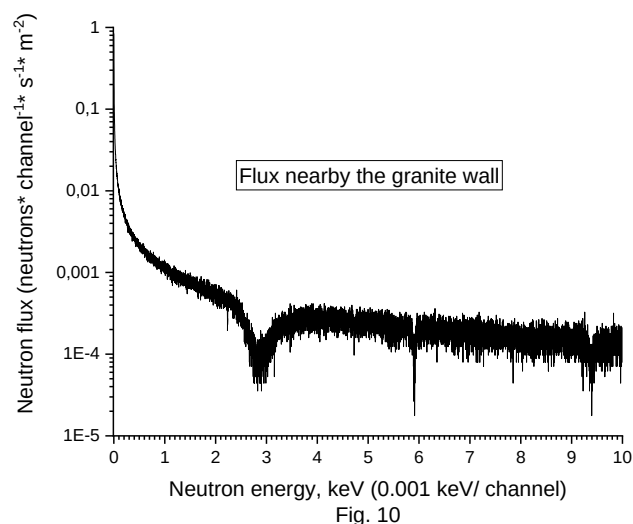


Рисунок 73 – Спектр нейтронов промежуточной энергии.

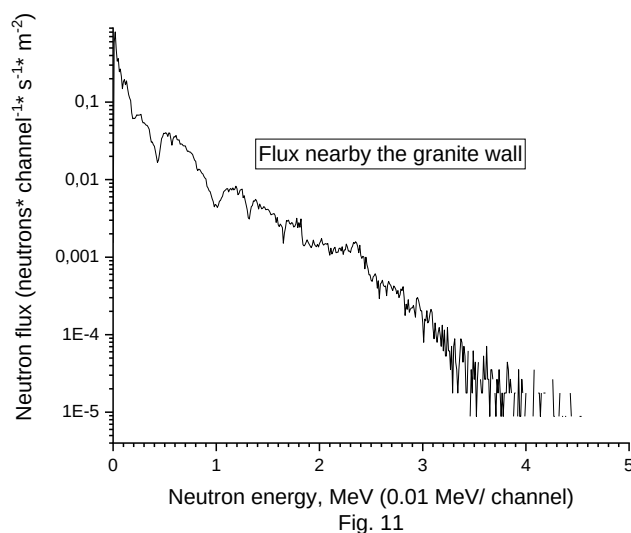


Рисунок 74 – Спектр нейтронов высокой энергии.

Суммарные потоки нейтронов для низких энергий составляют $1,47 \text{ с}^{-1} \text{ м}^{-2}$, для тепловых нейтронов (0,025 эВ) $1,5 \cdot 10^{-2} \text{ с}^{-1} \text{ м}^{-2}$, для промежуточных энергий $9,84 \text{ с}^{-1} \text{ м}^{-2}$ и для высоких энергий $7,74 \text{ с}^{-1} \text{ м}^{-2}$.

При переходе к моделированию с внешним радиусом гнейсовой трубки до 5 м оказалось, что для средних и высоких энергий суммарные потоки нейтронов остались практически одинаковыми, а для малых энергий суммарный поток стал составлять $1,64 \text{ с}^{-1} \text{ м}^{-2}$ и для тепловых нейтронов $1,61 \cdot 10^{-2} \text{ с}^{-1} \text{ м}^{-2}$. Поскольку при этом радиусе трубки из гнейса поток тепловых нейтронов немного больше, было решено провести дальнейшее моделирование с трубкой $5 \text{ м} \leq R \leq 3 \text{ м}$ и $l = 40 \text{ м}$.

На втором этапе моделирования в центре воздушной полости был выделен шар из того же воздуха радиусом 0,5 м, т.е. площадью $\pi \text{ м}^2$. Для нейтронов с энергией $< 0,2 \text{ эВ}$

значение энергии регистрировалось, а затем они останавливались и уничтожались. Высокоэнергетические нейтроны проходили через этот шар, без фиксации энергии и после останавливались, и уничтожались.

В результате было получено, что для сухого воздуха (рис. 75) поток нейтронов низкой энергии составляет $5,85 \text{ с}^{-1} \text{ м}^{-2}$, поток нейтронов с энергией 0,025 эВ составляет $6,1 \cdot 10^{-2} \text{ с}^{-1} \text{ м}^{-2}$, поток нейтронов с энергией 0,024 эВ составляет $6,1 \cdot 10^{-2} \text{ с}^{-1} \text{ м}^{-2}$ и поток нейтронов с энергией 0,026 эВ составляет $5,9 \cdot 10^{-2} \text{ с}^{-1} \text{ м}^{-2}$.

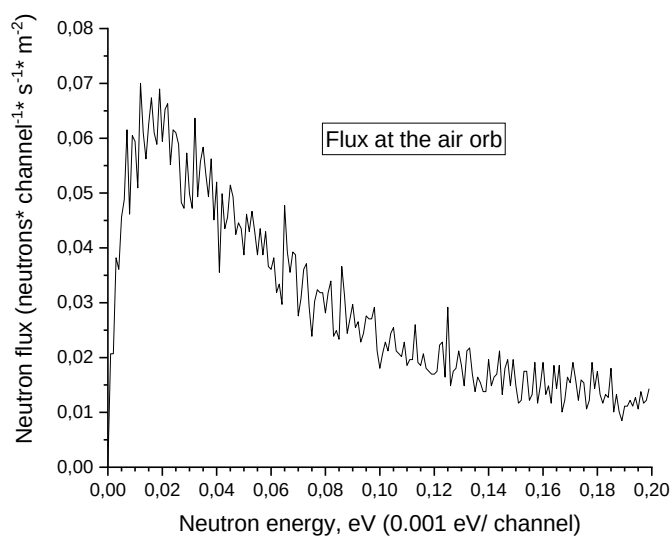


Fig. 12

Рисунок 75 – Спектр нейтронов в чувствительной области при сухом воздухе.

В ходе дальнейшего моделирования форма спектра для низких энергий не изменилась. При моделировании влажным воздухом (59,7%) поток нейтронов низкой энергии стал $6,0 \text{ с}^{-1} \text{ м}^{-2}$, поток нейтронов с энергией 0,025 эВ стал $6,8 \cdot 10^{-2} \text{ с}^{-1} \text{ м}^{-2}$, поток нейтронов с энергией 0,024 эВ стал $5,6 \cdot 10^{-2} \text{ с}^{-1} \text{ м}^{-2}$ и поток нейтронов с энергией 0,026 эВ стал $6,4 \cdot 10^{-2} \text{ с}^{-1} \text{ м}^{-2}$.

Затем, для имитации воды, находящейся в расщелинах скал неизвестной конфигурации, но текущей в туннель, была введена водяная вставка, имеющая форму трубы и длину, такую же, как у гнейсовой трубы, с внешним радиусом 3 м и переменным внутренним. В то же время воздух оставался влажным. Результаты можно увидеть в таблице 3, где $\Phi(E)$ - поток нейтронов энергии E , а d - толщина водяной трубки.

Таблица.6 Результаты моделирования для влажной воды и поверхности стенок камеры:

d	$\Phi(E)$		
	$\Phi(0.024 \text{ eV})$	$\Phi(0.025 \text{ eV})$	$\Phi(0.026 \text{ eV})$
1 mm	$9.2 \cdot 10^{-2} \text{ с}^{-1} \text{ м}^{-2}$	$8.4 \cdot 10^{-2} \text{ с}^{-1} \text{ м}^{-2}$	$8.7 \cdot 10^{-2} \text{ с}^{-1} \text{ м}^{-2}$
5 mm	$1.5 \cdot 10^{-1} \text{ с}^{-1} \text{ м}^{-2}$	$1.4 \cdot 10^{-1} \text{ с}^{-1}$	$1.6 \cdot 10^{-1} \text{ с}^{-1} \text{ м}^{-2}$

1 cm	$1.8 \cdot 10^{-1} \text{ s}^{-1} \text{ m}^{-2}$	$1.8 \cdot 10^{-1} \text{ s}^{-1} \text{ m}^{-2}$	$1.9 \cdot 10^{-1} \text{ s}^{-1} \text{ m}^{-2}$
1.3 cm	$2.0 \cdot 10^{-1} \text{ s}^{-1} \text{ m}^{-2}$	$2.0 \cdot 10^{-1} \text{ s}^{-1} \text{ m}^{-2}$	$2.1 \cdot 10^{-1} \text{ s}^{-1} \text{ m}^{-2}$
2 cm	$2.2 \cdot 10^{-1} \text{ s}^{-1} \text{ m}^{-2}$	$2.0 \cdot 10^{-1} \text{ s}^{-1} \text{ m}^{-2}$	$2.0 \cdot 10^{-1} \text{ s}^{-1} \text{ m}^{-2}$
2.5 cm	$2.0 \cdot 10^{-1} \text{ s}^{-1} \text{ m}^{-2}$	$2.0 \cdot 10^{-1} \text{ s}^{-1} \text{ m}^{-2}$	$2.0 \cdot 10^{-1} \text{ s}^{-1} \text{ m}^{-2}$
3 cm	$2.1 \cdot 10^{-1} \text{ s}^{-1}$	$2.0 \cdot 10^{-1} \text{ s}^{-1} \text{ m}^{-2}$	$2.2 \cdot 10^{-1} \text{ s}^{-1} \text{ m}^{-2}$

Энергия нейтронов 0,025 эВ соответствует комнатной температуре, и пусть σ_1 - поперечное сечение поглощения для нейтронов с энергией 0,025 эВ. При таких энергиях поперечное сечение прямо пропорционально длине волны де Бройля [9] или обратно пропорционально импульсу нейтрона. Пусть $\sigma_2 = \sigma_1/e$, где e - основание натурального логарифма. Тогда энергия, соответствующая σ_2 , равна $0,025 \cdot e^2 = 0,185$ эВ. И пусть $\sigma_3 = \sigma_1 \cdot e$, из которого энергия, соответствующая σ_3 , равна $0,025/e^2 = 0,001$ эВ. Введем теперь интегральный коэффициент потока тепловых нейтронов Y , который равен сумме потоков нейтронов с энергиями от 0,001 эВ до 0,185 эВ.

Тогда в сфере радиусом 0,5 м мы имеем:

В сухом воздухе без водяной вставки $Y = 5,6 \text{ c}^{-1} \text{ m}^{-2}$. Во влажном воздухе без водяной вставки $Y = 5,8 \text{ c}^{-1} \text{ m}^{-2}$. Результаты во влажном воздухе с водной вставкой можно увидеть в таблице 4. Где Y - интегральный коэффициент потока тепловых нейтронов, d - толщина водяной трубки.

Таблица 7. Финальные результаты моделирования.

d	Y
1 mm	$7.5 \text{ s}^{-1} \text{ m}^{-2}$
5 mm	$11.3 \text{ s}^{-1} \text{ m}^{-2}$
1 cm	$13.7 \text{ s}^{-1} \text{ m}^{-2}$
1.3 cm	$14.4 \text{ s}^{-1} \text{ m}^{-2}$
2 cm	$15.0 \text{ s}^{-1} \text{ m}^{-2}$
2.5 cm	$14.8 \text{ s}^{-1} \text{ m}^{-2}$
3 cm	$14.5 \text{ s}^{-1} \text{ m}^{-2}$

Здесь можно заметить, что коэффициент немного увеличивается при переходе от сухого воздуха к влажному. При введении водяной вставки, можно заметить значительное монотонное увеличение коэффициента Y примерно до $15,0 \text{ c}^{-1} \text{ m}^{-2}$ при толщине водяной вставки 2 см, а затем, при дальнейшем увеличении толщины вставки, Y начинает уменьшаться. Видно, что начинает сказываться процесс поглощения нейтронов [11] водородом.

8.2.«Создание трех высокочувствительных мониторов содержания радона в воздухе на базе воздушных импульсных ионных ионизационных камер объемом ~3л»

8.2.1. Описание установки

Блок-схема монитора для контроля содержания радона в воздухе с помощью ЦВИК представлена на рис.76. На схеме обозначены: ЦВИК – ионизационная камера,

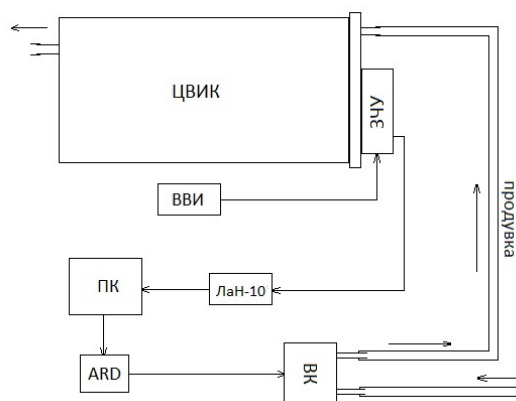


Рисунок 76 – Блок-схема монитора для контроля содержания радона в воздухе на базе цилиндрической воздушной импульсной ионной ионизационной камеры.

ЦВИК – ионизационная камера, ЗЧУ – зарядочувствительный предусилитель, ВВИ – высоковольтный источник питания, ПК – персональный компьютер, АРД – программно-релейная управляющая плата ARDUINO, ЦОС – цифровой осциллограф ЛА-н10-12РСІ, ВК – воздушный компрессор.

Рабочий объём камеры составляет 3220 см^3 . Воздушный компрессор по трубопроводу через осушитель с силикагелем и фильтр Петрянова закачивает пробу воздуха из обследуемого места в ЦВИК. Для полного замещения предыдущей пробы через камеру пропускается не менее 10 литров воздуха нового отбора. Объём регулируется производительностью используемого ВК и временем его работы. После окончания продувки в течение некоторого интервала времени камера успокаивается и затем включается режим измерений. Рабочее напряжение на ЦВИК подаётся от высоковольтного источника ВВИ и не отключается во время продувки. Импульсы с камеры снимаются зарядо-чувствительным предусилителем (ЗЧУ). Режим работы Rn-монитора задаётся программно-релейной платой ARDUINO. Включение-выключение насоса (производительность 3.0 л/мин.) производится через реле. Продувка осуществлялась в течение 240 с, успокоение ЦВИК – 60 с, измерение - 6900 с. После этого цикл повторяется. Время продувки и время измерения может варьироваться в зависимости от конкретных условий. Импульсы регистрируются цифровым осциллографом ЛА-н10-12USB с частотой оцифровки 1.56 МГц. Форма импульсов записывается в память персонального компьютера ПК. В работе использованы два идентичных монитора.

8.2.2. Результаты измерений

1) Мониторинг содержания ^{222}Rn в воздухе лабораторного помещения наземного корпуса

Обработка информации, накопленной в ПК, осуществлялась в «off-line» режиме. При этом для каждого измерительного цикла строится энергетический спектр импульсов. При построении программно вводится коррекция на конечное время разряда зарядочувствительного предусилителя ЦВИК. Это позволяет устранить эффект размытия спектра за счёт разной длительности фронта импульсов. В качестве примера такого восстановленного спектра может служить спектр на рис.77, набранный за ~3 часа. Измерения проводились в лабораторном помещении второго этажа наземного лабораторного корпуса (ЛК). На спектре видны линии ^{210}Po (5.297 кэВ), ^{222}Rn (~5.490 кэВ), ^{218}Po (6.003 кэВ), ^{214}Po (7.687 кэВ). Энергетическое разрешение линии 5490 кэВ составляет 2.0%. Распад атомов ^{222}Rn происходит в воздухе, поэтому к энергии α -частицы добавляется некоторая доля энергии ядра отдачи ^{218}Po [3]. Распады дочерних продуктов радона происходят, в основном, на катоде, куда они высаживаются электрическим полем камеры, поскольку их ионы заряжены положительно при рождении.

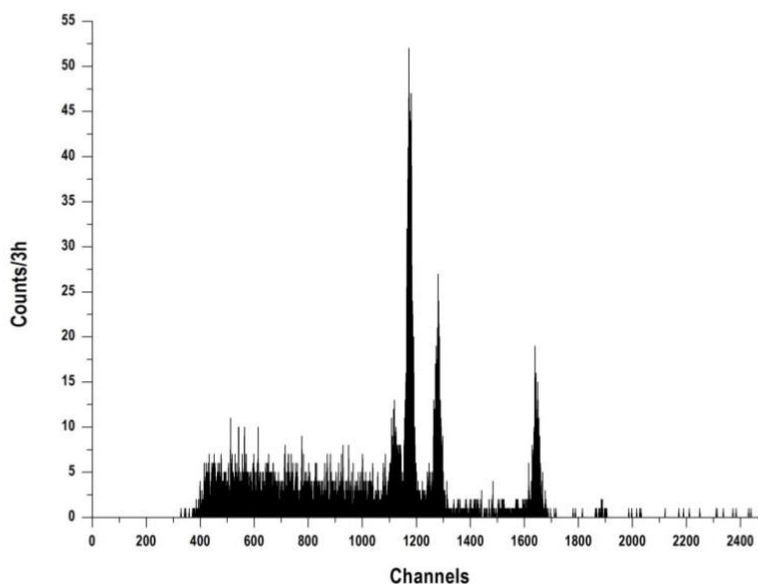


Рисунок 77 – Пример восстановленного амплитудного спектра импульсов, накопленного за 179 минут в измерениях содержания радона в воздухе наземного помещения.

Для определения площади пиков из спектра вычитается подложка, а пики аппроксимируются гауссианами. Пример такого разделения приведён на рис.78.

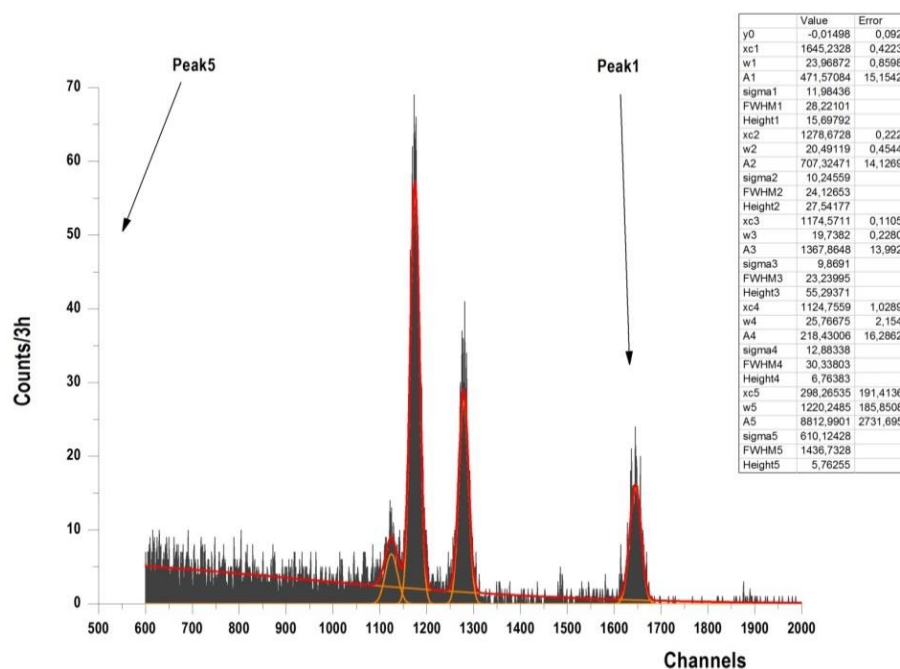


Рисунок 78 – Пример разделения амплитудного спектра на подложку и пики.

Получившаяся площадь Rn-пики заносится в график. График изменения скорости счёта Rn-мониторатора при измерении содержания радона в воздухе наземной лаборатории за период 25.08.2020 – 16.09.2020 приведён на рис.79. Хорошо видны суточные вариации активности радона, связанные с изменениями режима проветривания в

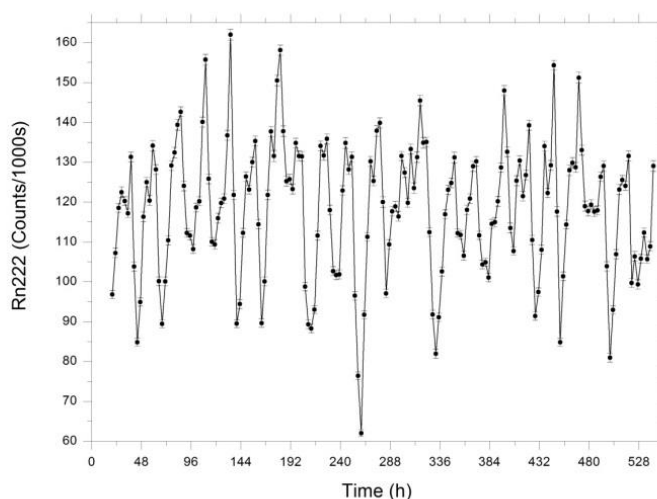


Рисунок 79 – Вариации скорости счёта ^{222}Rn в комн. № 211 в период 28.08.2020 – 16.09.2020.

рабочее время и, возможно, с суточными атмосферными и приливными эффектами. Средняя за период измерений скорость счёта составила 0.117 с^{-1} . При давлении 620 Торр

(давление воздуха на высоте расположения БНО ИЯИ РАН) эффективность регистрации α -частиц с энергией 5.49 МэВ от распада ^{222}Rn , равномерно распределённого в объёме воздуха внутри камеры, равна 0.48 [3]. С учётом объёма и эффективности регистрации объёмная активность радона в воздухе (А) может быть вычислена по результатам измерений в соответствии с соотношением $A = 0.647 \cdot N$ [Бк·м⁻³], где N – скорость счёта импульсов [(1000с)⁻¹] под пиком 5.49 МэВ. Тогда соответствующая расчётная активность ^{222}Rn в лабораторном помещении составляет 75.7 Бк·м⁻³. Как отмечалось во Введении, в этом же помещении уже проводились измерения содержания радона с другой камерой в период 26 февраля - 9 марта 2004 года. Было получено среднее значение объёмной активности радона ~35 Бк·м⁻³. Новое значение согласуется со старым с учётом сезонного изменения содержания радона в воздухе.

8.2.3. Мониторинг содержания ^{222}Rn в воздухе герметичной скважины на расстоянии 4000 м от входа в подземный комплекс

Поверхность штольни «Главная» и помещений подземных рабочих лабораторий Обсерватории покрыта бетоном средней толщиной ~40 см. Незакрытыми остаются некоторые второстепенные помещения, запасные выборки под новые лаборатории и большой участок штольни «Вспомогательная». В некоторых местах подземного комплекса за время существования возникли источники газа и воды. Эти родники могут являться источниками радона, если в стенках накопительных полостей присутствует значимое количество родительского ^{238}U и слагающие породы имеют достаточно высокий коэффициент выхода газа через трещины. Для оценки величины возможного выхода радона из породы были проведены специальные измерения. Измерительная установка размещалась в зале подземной низкофоновой лаборатории НЛГЗ-4900 [4]. Горизонтальная контрольная скважина (шурф) диаметром 10 см и длиной 450 см [объём ~35.3 л] была забурена в скальной стенке «Дальней геофизической лаборатории» (ДГЛ), расположенной в боковом штреке штольни «Вспомогательная» на расстоянии ~4000 м от входа в штольню [5]. Горловина скважины закрыта герметичной пробкой. Через пробку внутрь шурфа заведены прямая и обратная металлопластиковые трубы диаметром 15 мм (12 мм – диаметр внутренний) и длиной 150 м, соединяющие скважину с монитором в лаборатории НЛГЗ-4900. Объём трубок составляет ~33.9 л. Разнесение монитора и контрольной скважины было вызвано неблагоприятными условиями работы аппаратуры в ДГЛ.

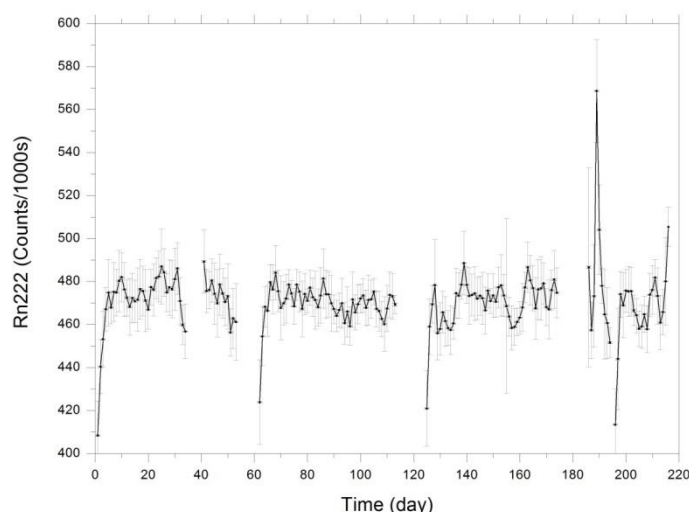


Рисунок 80 – Вариации скорости счёта ^{222}Rn из контрольной скважины в период 24.01.2020 – 27.07.2020.

Измерения проводились в период 24.01.2020 - 27.07.2020. График изменения скорости счёта представлен на рис.80. В процессе измерений были обнаружены и решены ряд методических вопросов, влияющих на качество измерений при проведении длительных исследований. Возрастание скорости счёта в начале каждой новой серии измерений, начатой после перерыва, связано с установлением равновесия в измерительном объёме. В установившемся режиме на интервале времени 13 - 33 день площадь радонового гауссиана составляет величину (474 ± 12) имп./1000с. До начала этих измерений была измерена величина собственного фона замкнутой системы с исключённой контрольной скважиной. Фоновая площадь радонового пика составила величину (34 ± 1) имп./1000с. Используя приведённые значения можно рассчитать удельную активность радона в рабочем воздухе камеры (A_y), возникшую за счёт выхода радона из стенок скважины: $A_y = (474 - 34) / (0.48 \cdot 3.22 \cdot 1000) = 0.285 \pm 0.008$ 1/с·л. Для определения скорости выхода радона из стенки скважины следует пересчитать полученную удельную активность на активность рабочего объёма контрольной скважины. Предполагаем, что достигнуто равновесие между выходом радона и его распадом. При пересчёте учитывалось, что начальный кусок скважины длиной 20 см закрыт уплотнением. Тогда объём $V_{к.с.} = 33.8$ л, площадь стенок $S_{к.с.} = 13587$ см². Полная активность радона, родившегося в скважине, $A_{к.с.} = A_y \cdot (V_{к.с.} + V_{тр.} + V_{кам.}) = 0.284 \cdot 63.52 = 18.1 \pm 0.5$ с⁻¹ откуда скорость выхода радона из скального грунта s равна $s = A_{к.с.} / S_{к.с.} = 13.3 \pm 0.4$ с⁻¹·м⁻². При пересчёте не учитывалось возможное влияние шероховатостей стенки на величину скорости выхода R_n .

8.2.4. Мониторинг содержания ^{222}Rn в потоке воздуха вдоль штольни «Главная»

Мониторинг содержания ^{222}Rn в потоке воздуха штольни «Главная» проводился в период 19.01.2021 - 25.02.2021 при размещении двух мониторов в стационарных лабораториях, распределённых по длине штольни. Среда приводится в движение вентилятором, высасывающим воздух из штольни «Вспомогательная». Для измерений использовались помещения низкофоновых лабораторий (1)-«Ника» (400 м от входа), (2)-«КАПРИЗ» (620 м), (3)-«ОГРАН» (1420 м), (4)-«НЛГЗ-4900» (3700 м) [5]. При измерении содержания радона в наружном воздухе (0 м) монитор располагался в ЛК, а забор воздуха осуществлялся снаружи здания через вынесенную трубку. Полученные графики скорости счёта за 10^3 с приведены на рис.81. Верхняя зависимость получена на мониторе М1, нижняя – на М2. В разные интервалы времени измерения проводились в разных точках штольни. На графиках участки данных для конкретных точек ограничены вертикальными отрезками прямых. Горизонтальные отрезки прямых на выделенных интервалах представляют средние значения скорости счёта под пиком 5.49 МэВ для данной точки. Из графиков видно, что содержание радона в воздухе во всех контрольных точках испытывает вариации с большой амплитудой. В интервале времени 230 – 500 час от начала измерений мониторы были разнесены по длине штольни на максимальное расстояние. Монитор М2 тестировал воздух в точке (1) штольни «Главная», М1 – в точке (4). Видно, что вариации содержания радона на разных расстояниях от входа коррелируют друг с другом.

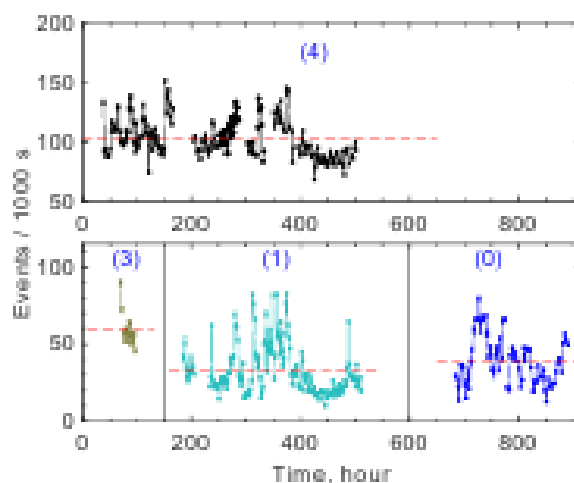


Рисунок 81 – Вариации скорости счёта ^{222}Rn в потоке воздуха в штольне «Главная»: (0 м) – наружный воздух; (1)-«Ника» (400 м от входа), (2)-«КАПРИЗ» (620 м), (3)-«ОГРАН» (1420 м), (4)-«НЛГЗ-4900» (3700 м). Верхняя зависимость получена на мониторе М1, нижняя – на мониторе М2.

Статистическая ошибка средних значений не превышает 5-10 %. Однако амплитуда вариаций значительно превосходит её. Поэтому неопределённость, вносимая вариациями,

может быть выражена в виде систематической ошибки. Заданные в такой форме средние значения в зависимости от расстояния между входом в штольню и точкой измерения представлены на рис.82.

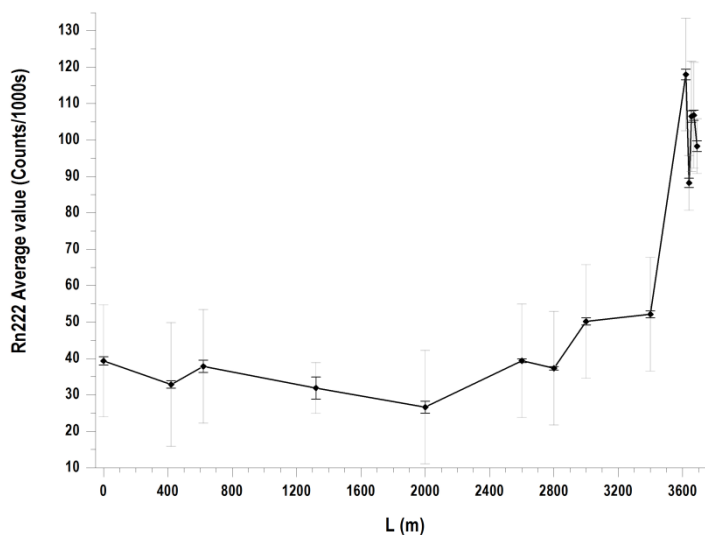


Рисунок 82 – Изменение содержания ^{222}Rn в воздухе вдоль штольни «Главная».

Из рисунка видно, что по результатам, полученным в стационарных точках (1)-(3), содержание радона в потоке воздуха на протяжении 0-1420 м в пределах ошибок не меняется. На отрезке 1420-3700 м содержание увеличивается в ~ 3 раза. Такое поведение нельзя объяснить вкладом в содержание радона процесса выделения газа из бетонных стен штольни, который должен равномерно увеличивать содержание с ростом расстояния. Было предположено, что в штольне имеются точечные источники радона. Для проверки этого предположения на отметках 2000 м, 2600 м, 2800 м, 3000 м, 3400 м были взяты пробы воздуха непосредственно в объём ЦВИК, использованной в качестве переносного пробоотборника. Измерения проводились в оптимальных для работы аппаратуры условиях в точках (3) или (4). Поскольку измерения были единичными, в качестве систематической ошибки полученных данных использована ошибка значений в точке (1).

Из рис.7 видно, что до расстояния 3400 м содержание радона в воздухе изменяется мало, хотя в стенах штольни на расстояниях выше 2600 м имеются небольшие выходы подземных газов и воды. Скачок содержания радона в воздухе наблюдается на расстояниях выше 3500 м, где расположены основной и вспомогательные входы в лабораторию Галлий-Германиевого Нейтринного Телескопа (ГГНТ) [5]. В стенах входных помещений ГГНТ имеются две газо-водяных течи с дебетом воды $\sim 2 \text{ л} \cdot \text{час}^{-1}$ каждая. Кроме этого, существует ещё один возможный источник радона. Для поддержания температурного режима в

лабораторных помещениях ГГНТ применяется кондиционированный воздух. Для его подготовки используется водяной кондиционер, в котором поток входного воздуха проходит через завесу капель холодной воды для очистки от пыли и через водяной теплообменник для охлаждения. Полный расход воды составляет $\sim 4 \text{ л}\cdot\text{с}^{-1}$. Теплообменник питается питьевой водой из подземной скважины. Вода сливается в открытую канавку, расположенную вдоль стенки штольни. На протяжении первых нескольких десятков метров вода интенсивно перемешивается и контактирует с воздухом. Выходящий из воды радон будет давать вклад в радоновую активность проходящего воздуха. Величина этого вклада зависит от содержания радона в воде и интенсивности газообмена. Содержание радона в воде было измерено на низкофоновом ППД по γ -активности дочернего изотопа ^{214}Bi . В зачёт принимались данные, поступившие через три часа после отбора пробы для устранения влияния распадов ^{214}Bi с неизвестной предысторией. Были отобраны две пробы: 1) в месте слива воды в канавку, 2) на расстоянии 75 м ниже по течению. Результаты представлены в Табл.8. В пробе (1) активность радона оказалась равной $12.1\pm 0.2 \text{ Бк/л}$, в пробе (2) - $4.6\pm 0.1 \text{ Бк/л}$. Поскольку в сливной трубе кондиционера вода занимает только часть сечения, радон может выходить в воздушный слой над струёй воды. Поэтому для определения полного содержания радона в питьевой воде и динамики его поведения при движении по водоводу

Таблица 8. Активность ^{222}Rn в пробах воды из различных источников Обсерватории.

Параметры Источник воды	Площадь пика 609 кэВ	Время измер. (час)	Начальная активность ^{222}Rn в воде (Бк/кг)
1. Вода из сливной трубы кондиционера ГГНТ	4520	101.2	12.1 ± 0.2
2. Вода из канавы перед воротами ГГНТ (75 м ниже (1))	1712	101.2	4.6 ± 0.1
3. Вода из-под крана в подземной камере «НИКА»	6369	69	22.3 ± 0.3
4. Вода из верхней ёмкости	9389	106	24.5 ± 0.3
5. Вода с водозабора	8637	99	23.4 ± 0.3
6. Вода со стены перегрузочной камеры ГГНТ	530	54	2.5 ± 0.1
7. Вода со стены склада ГГНТ	542	51	$2,4\pm 0.1$
8. Берёзовый сок	24.5	139	0.04 ± 0.01
9. Вода из реки Баксан	99	78.8	0.31 ± 0.03
10. Вода из речки Губасанты	125	182.8	0.20 ± 0.02

11 Придорожный родник (200м от остановки Нейтрино в сторону Эльбруса)	5880	185.6	10.5 ± 0.1
12. Родник возле котельной БНО	2180	166.5	4.3 ± 0.1
13. Нарзан “Нейтрино”	7698	69	27.1 ± 0.3
14. Собственный фон установки	15	1776	$0.021 \pm 0,005$

(Объем (V) пробы для всех образцов $V=170$ мл, эффективность ($\mathcal{E}$) регистрации квантов 609 кэВ - $\mathcal{E}=0.019$. Коэффициент ветвления (γ) для линии 609 кэВ – $\gamma=0.4549$).

были проведены измерения с пробами воды, взятыми из крана в камере «НИКА» (проба 3), промежуточной накопительной ёмкости (проба 4) и на водозаборе (проба 5). Из сравнения результатов следует, что содержание радона мало меняется при движении воды по герметичному водоводу при давлении ~ 3 атт. Поэтому на входе в теплообменник кондиционера содержание радона в воде будет таким же, как в пробе 3. Следует учитывать, что часть радона из пробы 3 могла выйти из воды с микропузырьками воздуха, образующимися при сбросе давления во время отбора пробы.

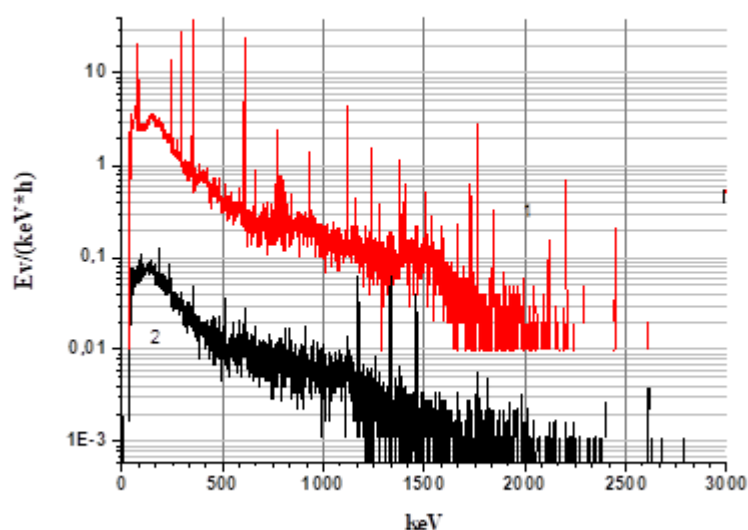


Рисунок 83 – 1 - Спектр излучения от пробы воды (1). 2 - Спектр фона.

На рис.83 для иллюстрации возможностей установки с ППД приведён спектр (1) излучения от воды пробы 1. Объём этой и других проб составляет 170 см^3 . Здесь же приведён спектр (2) фона.

Для оценки возможного вклада радона из воды настенных течей ГГНТ вода из них также была измерена на ППД в пробах 6 и 7. С учётом небольшой скорости истечения

можно сделать вывод, что подобные течи могут давать относительно небольшой вклад в возрастание активности радона в воздухе.

При полном выходе радона из воды, расходуемой кондиционером, можно ожидать рост активности радона в воздухе на уровне $\sim 50 \text{ Бк} \cdot \text{м}^{-3}$ с учётом объёма проходящего воздуха. По-видимому, этот источник является основной причиной возрастания содержания радона в воздухе на отметке 3600 м в штольне «Главная».

8.2.5. Сезонные колебания содержания радона в воздухе штольни.

Как видно из рис.82, содержание радона в проточном подземном воздухе на большом участке штольни практически не отличается от содержания радона в воздухе открытого пространства. Поэтому для наблюдения за сезонными колебаниями содержания радона в наружном воздухе были использованы данные от монитора, расположенного в точке (2). На рис.84 представлена получившаяся временная зависимость за интервал 16.03.2021 - 11.08.2021. Видно, что к концу июня среднее содержание радона в воздухе поднялось в ~ 4 раза. Представляет интерес систематизация процессов, приводящих к такому росту. На начальном участке временного интервала на территории Приэльбрусья,

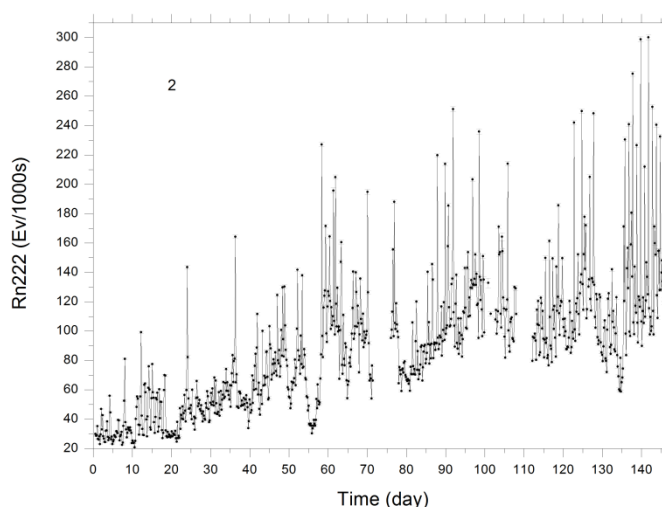


Рисунок 84 – Зависимость от времени содержания ^{222}Rn в воздухе штольни «Главная» на расстоянии 620 м от входа (точка (2)). Начало измерений – 16.03.2021.

где расположена БНО ИЯИ РАН, ещё лежит снег. Воздух имеет отрицательную температуру в диапазоне $[-(10 - 0) ^\circ\text{C}]$. После 26 марта дневные температуры смещаются в область положительных значений. К началу мая склоны окружающих гор до высоты ~ 2500 м уже свободны от снега. В окружающем мире оживают деревья, происходит рост травы. Этот процесс сопровождается усилением переноса воды в виде растительных соков из почвы в надземную часть растений. Если в этой воде содержится радон, он будет выходить

в воздух через большую поверхность лиственного покрова. Для проверки этого предположения на ППД было проведено измерение содержания дочернего ^{214}Bi в берёзовом соке. Результат представлен в Табл.8, проба 8. Видно, что содержание радона в этом образце незначительное. В летний период многократно увеличивается сток реки Баксан. Если в речной воде присутствует радон, он будет выходить в воздух в процессе интенсивного перемешивания потока. Образец речной воды был также измерен на ППД. Результат представлен в Табл.8, проба 9. Кроме реки в окрестностях БНО ИЯИ РАН имеются ручьи и родники. Результаты измерения содержания радона в некоторых из них также представлены в Табл.8. Видно, что наибольшее содержание радона присутствует в пробах воды из родников. Вода из поверхностных источников является, в основном, талой водой из ледников, в которых содержание материнских изотопов радона очень мало. Поэтому в талой воде и радона мало. В зимний период вода из родников с большим содержанием радона при попадании в реку с существенно сократившимся сезонным стоком будет вызывать рост содержания радона на некотором отрезке речной воды по сравнению с тёплым периодом. По мере удаления от места впадения содержание радона в воде будет снижаться за счёт его выхода в воздух, и он полностью выйдет из воды на первых сотнях метров в соответствии с (п.1) и (п.2) Табл.8.

В тёплый период года просыхает поверхность земли и открываются почвенные капилляры. По-видимому, процесс выхода радона через эти капилляры является главным источником радона в приземном воздухе на открытом пространстве. Обширные затяжные дожди будут приводить к вымыванию радона из атмосферы и закупорке капилляров. Поэтому содержание радона в воздухе будет уменьшаться. Большие кратковременные выбросы активности радона могут быть вызваны принудительным извлечением газа из толщи земли порывами ветра, которые работают как насос. Созданное локальное приземное повышение содержания радона быстро рассеивается в результате перемешивания с принесёнными относительно чистыми массами стороннего воздуха. Снижение содержания может происходить также во время сильных ветров, когда перемешиваются относительно чистые слои высотного воздуха и приземного воздуха, если содержание радона в принесённом приземном воздухе не превышает местных величин. Этот вопрос требует дополнительного изучения.

9. «Предложение по созданию прототипа стенда ADS – системы»

По ADS. В 2021 г.

Дальнейшая расчетно-аналитическая разработка ADS, как одного из возможных альтернативных вариантов по трансмутации минорных актиноидов и безопасной ядерной

энергетики, а также как возможная альтернатива гибридным термоядерным реакторам. Проработка теплонапряженных долгоживущих мишенных устройств для ADS.

В частности, был собран и подготовлен к испытаниям новый мишенный модуль для нейтронного источника ИЯИ РАН.

Частично обновлена система диагностики мишенного модуля и первого радиоактивного контура нейтронного комплекса ИЯИ РАН, элементы которого можно рассматривать как прототип будущих ADS. Измерен фактический уровень радиоактивности первого контура нейтронного источника в последнем сеансе и скорость спада активности после остановки ускорителя.

Проведена предварительная подготовка, физико-техническая и экономическая оценка по разработке высокоинтенсивного источника нейтронов для НИЦ КИ – ИФВЭ, подготовлен задел на 2022 г. и последующие годы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

План работ на 2021 год выполнен полностью. Получены значимые научные результаты. Результаты НИР по задаче 2 вошли в число важнейших достижений Института в 2021 году.

1. Задача «Улучшение параметров генератора рубидия-82».

План работ на 2021 год выполнен полностью.

Изучено влияние неактивных примесей катионов стронция и кальция на общий объем радиофармпрепарата из генератора рубидия-82 в радиоактивном сырье при изготовлении генераторов рубидия-82 и в элюенте при их эксплуатации. Впервые установлены требования к содержанию реактивных примесей в радиоактивном сырье и его удельной активности, при соблюдении которых изготавливаемые генераторы позволяют получать не менее 30 л радиофармпрепарата и уменьшить риск несанкционированного попадания радионуклидов стронция в пациента при обследовании. Показано, что присутствие в элюенте соединений-восстановителей ухудшает качество сорбента.

Продолжалась совместная работа по содействию в организации участка производства генераторов рубидия-82, разработанного в ИЯИ РАН, и его сертификации – согласно лицензионному договору, заключенному с компанией NAOGEN PHARMA (Франция).

2. Задача «Создание эффективных медицинских генераторов висмута-213».

План работ на 2021 год выполнен полностью.

Предложена и исследована схема для нового двухколоночного генератора $^{225}\text{Ac}/^{213}\text{Bi}$, предназначенный для использования исходного ^{225}Ac с примесью ^{227}Ac , полученного на ускорителе ИЯИ РАН. Концентрирование ^{213}Bi на отдельной колонке позволяет проводить его десорбцию любым удобным комплексообразователем, включая хелатирование и мечение непосредственно на колонке.

В рамках создания газохимического генератора $^{225}\text{Ac}/^{213}\text{Bi}$ исследована зависимость процесса возгонки ^{207}Bi с поверхности металлического ниобия от времени и температуры. Эффективная энергия активации процесса составила 105 ± 11 кДж/моль. Также исследован процесс смывания осажденного висмута с поверхности ниобия растворами различных минеральных кислот и растворами, содержащими хелатора диэтилентриаминпентауксусной кислотой (ДТПА), для получения в дальнейшем терапевтических препаратов.

3. Задача «Оптимизация методики выделения протактиния-230 из облученной протонами ториевой мишени».

План работ на 2021 год выполнен полностью.

Продолжены исследования по разработке эффективной методики получения ^{230}Pa из тория, облученного протонами, использования продуктов его распада ^{230}U и ^{226}Th . Исследованы неорганические и экстракционно-хроматографические сорбенты, которые могут быть использованы для выделения ^{230}Pa из раствора облученной ториевой мишени.

4. Задача «Разработка радиоиммуноконъюгата Th-226-DTPA-Nimotuzumab для лечения опухолей эпителиального происхождения».

План работ на 2021 год выполнен полностью.

Подтвержден факт специфичности [^{234}Th]Th-DTPA-Nimotuzumab к рецепторам EGFR, и, следовательно, отсутствие изменения аффинности после конъюгации с бифункциональным лигандом и получения меченного торием соединения.

5. Задача «Исследования на пучках протонов линейного ускорителя ИЯИ РАН».

Была проведена серия разнесенных во времени экспериментов, нацеленных на изучение особенностей нового режима протонного облучения, когда вся терапевтическая доза подается в одном ультракоротком импульсе длительностью 10^{-4} с. Этот режим облучения сравнивался с «обычным» импульсным режимом, когда та же доза подводится примерно за 10^{-1} с. Используемый ускоритель позволяет довести до рекордной среднюю мощность дозы, но при этом очень сложно управлять пучком и следить за положением пучка на мишени. Точный online контроль дозы также очень сложен, и мы проводили только ретроспективную дозиметрию с использованием радиохромных пленок. В результате не всегда удавалось обеспечить одинаковую дозу при сравниваемых режимах облучения. Тем не менее, полученные данные позволяют сделать вывод об одной новой специфической реакции облученных опухолевых и нормальных клеток. С достаточно высокой статистической достоверностью ($p < 0,01$) установлено, что при одноимпульсном режиме облучения в МПБ значительно повышается селективность апоптоза облученных клеток в сторону снижения апоптоза нормальных клеток. Этот вывод, однако, пока еще нельзя применить к облучению протонами вне пика Брэгга. Другие особенности клеточных реакций, кроме апоптоза, в одноимпульсном облучении до сих пор не установлены. Мы не можем утверждать, что наблюдали прямое усиление терапевтического флэш-эффекта в одноимпульсном режиме, так как роль клеточного апоптоза в этом эффекте пока до конца не выявлена. На это должны ответить планируемые дальнейшие эксперименты с клетками и лабораторными животными. Нами представлены результаты для протонного облучения опухолевых и нормальных клеток в режиме одиночной импульсной вспышки, когда средняя мощность дозы достигала $3 \cdot 10^5$ Гр/с, а также в «обычном» импульсном режиме со

средней мощностью дозы $< 10^2$ Гр/с. Проведен цитометрический анализ реакции клеток на облучение и изучен уровень апоптоза. Полученные результаты позволяют сделать следующие предварительные выводы: в режиме заплеска и в МПБ селективность апоптоза очень значительна для НСТ-116 с фактором $SF > 6$ и сохраняется для более радиорезистентных клеток НТ29 с $SF > 1,7$; в обычном флэш режиме селективность апоптоза устойчиво проявляется для опухолевых клеток НСТ116 с $SF > 1,7$, но сомнительна для радиорезистентных клеток НТ29. Основной вывод по результатам наших экспериментов на пучках протонов состоит в том, что режим одноимпульсного протонного облучения в МПБ позволяет повысить выживаемость нормальных клеток. Этот эффект вряд ли можно объяснить статистическим разбросом данных.

6. Задача Работы по протонной терапии.

План работ на 2021 год выполнен полностью. Все разработанное и установленное оборудование показало свою работоспособность и соответствует техническим и технологическим требованиям. Получены новые качественные результаты по протонной флэш-терапии и сочетанной фотодинамической и лучевой терапии.

7. Задача Исследование сочетанной фотодинамической и лучевой терапии.

В области сочетанной фотодинамической и лучевой терапии за отчетный период было усилено аппаратное обеспечение этих исследований и проведена серия экспериментов по облучению клеток в различных комбинациях этих двух видов воздействия. Была спроектирована и изготовлена оригинальная облучающая установка для сочетанного облучения культур клеток в планшетах рентгеновским излучением и лазерным излучением с фиксированной длиной волны в диапазоне 660-665 нм, что соответствует максимуму поглощения использованного фотосенсибилизатора на основе хлорина Е6. Данная установка позволяет автоматически поддерживать заданные параметры облучения независимо от температуры окружающей среды и других внешних условий. В экспериментах была использована культура клеток аденокарциномы легкого человека А549. Было проведено около 40 экспериментов по облучению живых клеток с последующим исследованием реакции клеток с использованием анализатора иммуноферментных реакций (МТТ-тест) и проточной цитофлюориметрии. МТТ-тест в значительной части экспериментов показал синергию одновременного воздействия фотодинамической и лучевой терапии, которая, однако, носила неустойчивый характер и сильно зависела от деталей подготовки и обработки клеток. В то же время цитометрия облученных образцов впервые показала устойчивое взаимное усиление двух указанных видов терапии по отношению к уровню апоптоза клеток. Полученный результат стал

первым указанием на усиление апоптоза опухолевых клеток при сочетании фотодинамической и лучевой терапии.

8. Задача «Разработка методов измерения радиационно-защитных свойств композитного материала в режиме программного управления для повышения эффективности радиационно-защитной одежды».

Разработанный спектрометрический и дозиметрический методы измерений радиозащитных свойств композитных материалов с использованием радионуклидных источников позволяет проверить эффективность аварийной защитной одежды персонала при внешнем радиационном облучении. Исследование вторичного рентгеновского излучения, вызванного поглощением внешнего радиационного излучения, позволяет оптимизировать состав и эксплуатационные характеристики композитного материала для повышения эффективности индивидуальной радиационно-защитной одежды персонала на радиационных объектах на земле и в открытом космическом пространстве.

9. Задача «Исследование радиологической эффективности металл-органических композитов для использования их в качестве доза повышающих агентов в контрастной лучевой терапии».

При использовании в контрастной лучевой терапии в качестве доза повышающих агентов металл-органических нанокompозитов ДНК-Au и ДНК-Gd можно существенно повысить локальную дозу облучения раковых клеток за счет эффекта каналирования. Возможно использование дейтерированной воды и тормозных фотонов клинического ускорителя SL75-5MT для достижения противоопухолевого терапевтически значимого эффекта. С помощью фотонов электронного каналирования можно проводить раннюю диагностику и контроль эффективности терапии заболеваний

10. Задача «Исследование аномального электромагнетизма в углеродных конденсатах».

В 2021 проведены первые измерения электросопротивления при комнатной температуре при минимальных напряжениях десятки микровольт и токах десятки наноампер. Получены ВАХ, похожие на джозефсоновские. Однако точность измерений пока недостаточно высока – необходимо использовать триаксиальные измерительные кабели и понизить напряжения до единиц микровольт и токи до единиц наноампер.

План работ на 2021 год выполнен полностью

11. Задача «Разработка технологии, получение опытных образцов и исследование особенностей электродинамики нанокристаллических композитов фононных резонаторов (НФР)».

Из-за возможной взаимосвязи фононных резонаторов с концепцией сверхпроводимости, сложности экспериментов и расчетов фононных резонаторов в 2021 году работа сосредоточилась на графитовых пленках, которые представляют собой подобие фононных резонаторов.

План работ на 2021 год выполнен полностью.

12. Задача «Разработка перспективных методов детектирования нейтронов».

По результатам работ в 2021 году было опубликовано 3 научных статьи и подана заявка на патент РФ. Обзорная статья С.Г.Лебедева и В.Э.Янца «State-of-the-Art Progress of Gaseous Radiochemical Method for Detecting of Ionizing Radiation» опубликована в журнале Nuclear Engineering and Technology. Статья описывает результаты более чем 20-летних исследований газового радиохимического метода детектирования ионизирующих излучений, а также его приложений в диагностике нейтрино, нейтронов, заряженных частиц, термометрии термоядерной плазмы, исследовании структуры и динамики астрофизических объектов, позиционно-чувствительной дозиметрии и измерении спектров бомбардирующих частиц.

План работ на 2021 год выполнен полностью.

13. Задача «Поиск вариаций потока тепловых нейтронов в подземной лаборатории НЛГЗ-4900 в БНО ИЯИ РАН, Связанных с Солнечными и Лунными приливными эффектами, метеорологическими условиями, сейсмической активностью в регионе».

Из результатов работы можно сделать вывод, что если тепловые нейтроны не образуются изначально при реакции α -n, то термализация происходит во время прохождения нейтронов через вещество. При введении влажного воздуха термализация незначительно увеличивается из-за взаимодействия с атомами водорода, содержащимися во влажном воздухе. При добавлении слоя воды количество термализованных нейтронов увеличивается еще больше, затем примерно при толщине слоя 2 см оно достигает максимума. Затем при дальнейшем увеличении толщины слоя воды количество термализованных нейтронов становится меньше из-за их возрастающего поглощения. Из чего следует, что основная часть нейтронов происходит в толще гнейса, где есть небольшая термализация. Основная термализация происходит за счет воды, находящейся в расщелинах горных пород. Изменения толщины воды могут привести к изменениям тепловых нейтронов [2], [5], [6]. По полученным результатам была сделана презентация на «XX Ломоносовской конференции», Москва, 2021, август 19-25.

14. Задача «Создание трех высокочувствительных мониторов содержания радона в воздухе на базе воздушных импульсных ионных ионизационных камер объемом ~3л».

Как показала практика работы с радоновым монитором, изготовленным на базе цилиндрической воздушной импульсной ионной ионизационной камеры, прибор обладает хорошими рабочими характеристиками и сохраняет их во время длительных (несколько месяцев) измерений. При умеренной влажности камера устойчиво работает даже без применения предварительной осушки рабочего воздуха, например, в зимний период. Детектор имеет пониженный уровень микрофонных шумов. Это позволило сохранить в помещениях с различным уровнем вибрационных и акустических шумов высокое энергетическое разрешение (в пределах 1.5-2.0%) при регистрации энергособытий 5.49 МэВ от α -частиц распада ^{222}Rn и его дочерних продуктов. Один монитор был использован для определения выхода радона с поверхности скального грунта. Было установлено, что скорость выхода радона с поверхности шурфа диаметром 10 см и длиной 450 см составляет $13.3 \pm 0.4 \text{ с}^{-1} \cdot \text{м}^{-2}$. Непрерывные наблюдения за содержанием радона в шурфе показали, что на протяжении ~200 дней вариации не превышали ~2%. Параллельное использование двух мониторов позволило провести одновременное измерение содержания радона в разнесённых точках подземной штольни. Сравнение результатов измерений показало, что выделение радона из бетонных стен штольни в пределах ошибок не вносит вклада в содержание радона в движущемся подземном воздухе, что совпадает с ожиданиями, рассчитанными в предположении, что скорость выхода радона из бетона такая же, как из скального грунта. До расстояния ~3400 м от входа в штольню содержание радона в этом воздухе мало отличается от содержания в наружном воздухе и испытывает синхронные с ним вариации, амплитуда которых может в 1.5-2.0 раза отличаться от среднего значения. На расстояниях выше 3400 м было обнаружено возрастание содержания ^{222}Rn в воздухе. В результате изучения с помощью ППД содержания радона в различных водных источниках на территории лаборатории ГГНТ было установлено, что основным источником радона является питьевая скважинная вода, используемая в работе кондиционера и сливаемая после использования в открытую канавку. Радон, выходящий из воды, поднимает содержание этого газа в воздухе более чем в 2 раза, относительно среднего значения содержания в зимний период ($\sim 30 \text{ Бк} \cdot \text{м}^{-3}$). Этот вклад можно исключить, если сброс воды на поверхность осуществить через герметичную канализационную трубу. Другая возможность заключается в использовании исходно чистой безрадоновой воды или воды, очищенной от радона на устройстве типа «градирня». Проверка с помощью ППД воды из различных источников на поверхности показала, что повышенное содержание радона

наблюдается в родниках и скважинах. В реке и ручье содержание радона в десятки раз ниже, чем в родниках. Одной из основных задач в проведённых исследованиях вариаций содержания радона в воздухе подземных лабораторий является оценка возможного влияния фона от распада радона на результаты подземных низкофоновых экспериментов. Поскольку все подобные эксперименты являются длительными, были проведены длительные наблюдения за поведением активности радона в воздухе на протяжении ~5 месяцев. Было установлено, что содержание радона в проточном подземном воздухе БНУ ИЯИ РАН зависит от времени года и увеличивается с $\sim 30 \text{ Бк}\cdot\text{м}^{-3}$ в зимнее время до $\sim 100 \text{ Бк}\cdot\text{м}^{-3}$ в летнее время. Если низкофоновая установка недостаточно экранирована от первичного или вторичного излучения, сопровождающего распад радона и его дочерних продуктов, то в показаниях детекторов может появиться фоновая годовая вариация искомого эффекта, связанная с вариациями содержания радона. В правильно сконструированной установке подобные эффекты могут быть устранены.

15. Задача «Предложение по созданию прототипа стенда ADS – системы».

Работы по ADS остаются важным направлением (как один из путей к созданию безопасной ядерной энергетики и трансмутации накопившихся долгоживущих радиоактивных отходов). В сочетании с источником моно направленного нейтрино (фундаментальное физика) только эти задачи способны воспринять весь проектный ток сильноточного ускорителя протонов.

План работ на 2021 год выполнен полностью.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

К разделу 5

1. Favaudon V., Caplier L., Monceau V. et al, Science Translational Medicine, 6 (2014)245ra93.
2. Fouillade C., Favaudon V., Vozenin M.C. et al, Bulletin du Cancer 104 (2017) 380.
3. Colangelo N.W., Azzam E.I. The Importance and Clinical Implications of FLASH Ultra-High Dose-Rate Studies for Proton and Heavy Ion Therapy. Radiat.Res. 2020,193,1-4. <https://doi.org/10.1667/RR15537.1>
4. Suckert T., Nexhipi S., Dietrich A., Koch R., Kunz-Schughart L.A., Bahn E., Beyreuther E. «Models for Translational Proton Radiobiology». Cancers. 2021, 13 4216. <https://doi.org/10.3390/cancers13164216>
5. Colasanti A., Kisslinger A., Quatro M., Riccio P. «Combined effects of radiotherapy and photodynamic therapy on an in vitro human prostate model». Actabiochimica Polonica 51 (4) p.1039-1046 (2004). (DOI:0451041039).
6. Yakubovskaya R.I., Morozova N.B., Pankratov A.A. et al. «Experimental photodynamic therapy: 15 years of development». Russian Journal of General Chemistry. Vol. 85, no. 1. — P. 217–239. (2015) (DOI: 10.1134/S1070363215010405).
7. Allison R.R., Sibata C.H. «Oncologic photodynamic therapy photosensitizers: a clinical review. PhotodiagnosisPhotodyn.Ther.7(2)p.61-75(2010).(DOI:10.1016/ j.pdpdt.2010.02.001).
8. Pogue B.W., O'Hara J.A., Demidenko E., Wilmot C.M., Goodwin I.A., Chen B., Swartz H.M., Hasan T. «Photodynamic therapy with verteporfin in the radiation-induced fibrosarcoma-1 tumor causes enhanced radiation sensitivity». Cancer Res. 1;63(5):1025-33 (2003).
9. Jing Xu, Jianqing Gao, and Qichun Wei, «Combination of Photodynamic Therapy with Radiotherapy for Cancer Treatment» Journal of Nanomaterials, Article ID 8507924, 7 pages, (2016). (<https://doi.org/10.1155/2016/8507924>).
10. Smirnov V.P., Bozhenko V.K., Gimadova T.I. et al, Plasma Physics Reports 44 (12) (2018) 1169.
11. Advanced Oncotherapy: <https://www.avoplc.com/>
12. Акулиничев С.В., УФН 57 (2014) 1239.
13. Ilić R.D., Lalić D., Stanković S.J. Nuclear Technology & Radiation Protection 17(1-2)(2002)27.
14. Yakovlev I., Akulinichev S. 6-th International Conference RAD-2018 (2018)317. <http://rad2018.radconference.org/pdf/> RAD_2018. S.V. Akulinichev, D.A. Kokontsev, I. A. Yakovlev. «Possible improvement of proton energy filter for radiotherapy», Nuclear Instruments

and Methods in Physics Research Section A 2020, Volume 977, 164296, <https://doi.org/10.1016/j.nima.2020.164296> ISSN 0168-9002.

К разделу 6

1. Pavlenko V.I., Edamenko O.D., Yastrebinsky R.N., et al // Bulletin of RSMU. 2011. № 3. P. 113.
2. Burmistrov Yu.M., Skorkin V.M. // J. Surface Investigation: X-ray, Synchrotron and Neutron Techniques. 2019. V. 13. № 2. P. 195.
3. Корякин С.Н., Ульяненко С.Е., Исаева Е.В. и др. // Российский биотерапевтический журнал. 2016. Т. 15. № 1. С. 52.
4. Vorobyeva E.S., Lipengolts A.A., Cherepanov A.A. et al. // Bulletin of RSMU. 2017. № 4. P. 57.
5. Урусов А.Е., Петракова А.В., Жердев А.В. и др. // Российские нанотехнологии. 2017. Т. 12. № 9-10. С. 3.
6. Sihver L. et al. // LXX International conference «Nucleus – 2020». Book of Abstracts, Saint Petersburg, 181 (2020). p. 192.
7. Yevdokimov Yu.M., Salyanov V.I., Akulinichev S.V. et al. // J. Biomaterials and Nanobiotechnology. 2011. V. 2. P. 281.
8. Халфакри Г. Raspberry Pi. Официальное руководство для начинающих / пер. с англ. С. В. Черникова – М.: ДМК Пресс, 2021. – 262 с.
9. Кумахов М.А. Излучение каналированных электронов // М.: Энергоатомиздат, 1986. 160 с.
10. Башмаков Ю.А., Бондаренко Т.В., Полозов С.М. // Журнал технической физики. 2016. Т. 7. № 86. С. 118.

К разделу 8.1

1. Geant4 user documentation, http://www.geant4.org/geant4/cern.ch/support/user_documentation.html.
2. Alekseenko V.V. et al. Results of measurement of an environment neutron background at BNO INR RAS objects with the helium proportional counter arXiv:1510.05109v2.
3. Ratkevich S.S. et al. Working characteristics of the New Low-Background Laboratory (DULB-4900, Baksan Neutrino Observatory) arXiv:1204.6424.
4. Chemical composition of the mountain Dykh-su <http://www.servicestone.ru/primenenie-granita.php>.

5. Alekseenko V.V. at al. The Study of the Thermal Neutron Flux in the Deep Underground Laboratory DULB-4900 ISSN 1063-7796. Physics of Particles and Nuclei, 2017. Vol. 48, No. I, pp. 34-37. © Pleiades Publishing, Ltd., 2017.
6. Alekseenko V.V. at al. Tidal effect in the random-due neutron flux from the Earth's crust, J. Phys.: Conf. Ser. 203, 012045 (2010)/.
7. Kudriavtsev V.A. at al. Neutron- and muon-induced background in underground physics experiments arXiv:0802.3566v1.
8. Kudriavtsev V.A. at al. Neutron production in (α , n) reactions, Nuclear Inst. And Methods in Physics Research, A 972 (2020) 164095.
9. Ishkhanov B.S., Kapitonov I.M., Yudin N.P. Particles and atomic nuclei Moscow University publishing 2013.
10. Leona Stewart Hydrogen Scattering Cross Section, $^1\text{H}(n,n) ^1\text{H}$ LA-7899-MS, Informal Report.
11. Belanova T. S. at al. Neutron Radiative Capture Handbook Moscow, Energoatomizdat, 1986.

К разделу 8.2

1. Kuzminov V.V. "Ion-pulse ionization chamber for direct measurement of a radon concentration in the air". Physics of Atomic Nuclei, Vol. 66, No.3, (2003) 462-465.
2. Gavrilyuk Yu.M., Gangapshev A.M., Kuzminov V.V., Panasenko S.I., Ratkevich S.S., "Monitoring the ^{222}Rn Concentration in the Air of Low-Background Laboratories by Means of an Ion-Pulse Ionization Chamber". Bulletin of the Russian Academy of Sciences. Physics, Vol. 75, No. 4, (2011) 547–551.
3. Gavrilyuk Yu.M., Gangapshev A.M., Gezhaev A.M., Etezov R.A., Kazalov V.V., Kuzminov V.V., Panasenko S.I., Ratkevich S.S., Tekueva D.A., Yakimenko S.P. "High-resolution ion pulse ionization chamber with air filling for the ^{222}Rn decays detection". Nucl. Instrum. and Meth. A801 (2015) 27-33.
4. Gavriljuk Ju.M., Gangapshev A.M., Gezhaev A.M., Kazalov V.V., Kuzminov V.V., Panasenko S.I., Ratkevich S.S., Smolnikov A.A., Yakimenko S.P. "Working characteristics of the New Low-Background Laboratory (DULB-4900)". Nucl. Instrum. and Meth. A 729 (2013) 576–580.
5. Kuzminov V.V. "The Baksan Neutrino Observatory". Eur. Phys. J. Plus (2012) 127: 113.

ПУБЛИКАЦИИ

1. Ermolaev S., Skasyrskaya A. Vasiliev A. A Radionuclide Generator of High-Purity Bi-213 for Instant Labeling // *Pharmaceutics*. Vol 13. — 2021. — № 914.
2. Zhuikov B., Ermolaev S. Adsorption from liquid metals: an approach for recovery of radionuclides from irradiated targets // *Radiochimica Acta*. Vol. 109(2). — 2021. — PP. 99-107.
3. Жуйков Б.Л., Ермолаев С.В. Радиоизотопные исследования и разработки на линейном ускорителе ИЯИ РАН // *Успехи физических наук*. Т. 191. — 2021. — №12. — С. 1387-1400.
4. Лапшина Е.В., Ермолаев С.В., Жуйков Б.Л. Выделение ^{117m}Sn из облученного протонами интерметаллида титан-сурьма // *Радиохимия*. Т. 63. — 2021. — № 6. — С. 559–571.
5. Vasiliev A.N., Zobnin V.A., Pavlov Yu S., Chudakov V.M. Radiation Stability of Sorbents in Medical $^{225}\text{Ac}/^{213}\text{Bi}$ Generators // *Solvent Extraction and Ion Exchange*. Т. 39. — 2021. — С. 353-372.
6. Putkov A.E., Vasiliev A.N., Zubavichus Y.V., Teterin Y.A., Ivanov K.E., Trigub A.L., Kovalev V.V., Vatsouro I.M. XAS study of americium complexes with calixarene bearing carbamoylmethylphosphine oxide moieties // *Mendeleev Communications*. Т. 31. — 2021. — С. 188-190.
7. Северин А.В., Гопин А.В., Васильев А.Н., Еникеев К.И. Диффузия и сорбция радия и стронция в слое пористого сорбента на основе гидроксипатита // *Радиохимия*. Т. 63. — 2021. — № 1. — С. 54-58.
8. Чудаков В.М., Шатик С.В., Жуйков Б.Л. Способ изготовления и повышения производительности медицинского генератора стронций-82/рубидий-82. Заявка на Патент РФ № 2021108460. Дата приоритета 30.03.2021.
9. Ермолаев С.В., Скасырская А.К., Васильев А.Н. Способ генераторного получения висмута-213 через отделение и распад франция-221. Патент РФ, Заявка № 2021138008. Дата приоритета 21.12.2021.
10. Скасырская А.К., Ермолаев С.В. Методика расчета тока и средних энергий протонов с учетом пространственного и энергетического рассеяния пучка при экспериментальном определении сечений образования радиоизотопов. Препринт ИЯИ РАН 1446/2021.
11. Скасырская А.К., Ермолаев С.В. Расчет нагрева мишени, облучаемой интенсивным пучком протонов средних энергий. Препринт ИЯИ РАН 1450/2021.

12. Ermolaev S.V., Skasyrskaya A.K. Chromatographic motion of substances involved in sequential first-order reactions. arXiv: 2106.13599, 2021 [physics.chem-ph].
13. Vasiliev A.N., Ermolaev S.V., Lapshina E.V., Bravo M.G., Skasyrskaya A.K. Production of Pa-230 as a source for medical radionuclides U-230 and Th-226 including isolation by liquid-liquid extraction. arXiv: 2112.06572, 2021 [physics.chem-ph].
14. Лапшина Е.В., Ермолаев С.В., Браво М.Г., Васильев А.Н. Выделение протактиния-230 как источника медицинских радионуклидов урана-230 и тория-226. (Стендовый) VI Всероссийский Симпозиум «Разделение и концентрирование в аналитической химии и радиохимии» с международным участием, 26 сентября - 2 октября 2021, с. Ольгинка Туапсинского района, Россия, https://www.analytconf.ru/files/2021/analytconf2021-nauchnaya-programma-simpoziuma_v4.pdf.
15. Vasiliev A.N., Ermolaev S.V., Skasyrskaya A.K., Lapshina E.V., Zhuikov B.L. Express production of medical Bi-213 using various Ac/Bi generators. (Устный) Ninth International Conference on Radiation in Various Fields of Research, 14-18 June 2021, Herceg Novi, Montenegro, <https://rad2021.rad-conference.org/index.php?content=programme>.
16. Поташев С.И., Акулиничев С.В., Бурмистров Ю.М. и Драчев А.И. «Система низкопороговых ионизационных камер для мониторинга в протонной терапии». Известия РАН. (Серия физическая), т. 85, №5 (2021) с. 650-654.
17. Akulinichev S.V. FLASH effect enhancement with a single proton-beam pulse?, 59-th Annual Conference of Particle Therapy Cooperative Group (PTCOG), 4-7 June 2021, устный пленарный доклад, материалы конференции.
18. Akulinichev S., Denisenko V., Gavrilov Yu., Kokoncev D., Koritsky A., Kravchuk L., Martynova V., Yakovlev Y. Possible enhancement of the flash effect with a further increase in the proton dose rate, International Conference RAP-2021, стендовый доклад, Book of abstracts p.75 (2021).
19. Akulinichev S., Denisenko V., Pojenko N., Martynova V., Yakovlev I. Combination of photodynamic and radiation therapy, International Conference RAP-2021, стендовый доклад, Book of abstracts p.76 (2021).
20. Akulinichev S.V. «Possibility to enhance flash effect with single pulse of protons», Flash Radiotherapy and Particle Therapy Conference (FRPT-2021), Vienna 01-03 December 2021, постерный доклад.
21. Ovchinnikova L., Akulinichev S., Durkin A., Kolomiets A., Paramonov V., Kurilik A. Effect Of a Proton Beam From A Linear Accelerator For Radiation Tharepy, International Conference RuPAC-2021, стендовый доклад.

22. Akulinichev S.V., Gavrilov Y.K., Ivanov A.V., Kokontsev D.A., Kulinich T.M., Martynova V.V., Shishkin A.M., Yakovlev I.A. Suppression of Apoptosis of Normal Cells In Single-Pulse Proton Irradiation, submitted to International Journal Of Radiation Oncology, Biology, Physics (Red Journal, Q1).
23. Мартынова В.В., Акулиничев С.В., Яковлев И.А., Коконцев Д.А., Кулинич Т.М., Гаврилов Ю.К., Шишкин А.М. Анализ эффективности протонной флэш-терапии в зависимости от мощности дозы», Всероссийский конгресс с международным участием «Онкорadiология -2021».
24. Akulinichev S.V., Ivanov A.V., Ignatova A., Kulinich T.M., Martynova V.V., Feofanov A.V., Yakovlev I.A. Increasing Tumor Cell Apoptosis With a Combination of Photodynamic and Radiation Therapy, submitted to Cancer Letters (Q1).
25. Мартынова В.В., Акулиничев С.В., Коконцев Д.А., Иванов А.В., Кулинич Т.М., Шишкин А.М., Яковлев И.А. Облучение культур клеток человека протонами во флэш-режиме, 4-ый Международный форум онкологии и радиологии (2021).
26. Скоркин В.М. / Анизотропия характеристического излучения в жидко кристаллических нанокompозитах ДНК-Gd // Труды 62-й Всероссийской научной конф. МФТИ. 18–24 ноября 2019 г. Нано-, био-, информационные, когнитивные технологии. —М.: МФТИ, 2020. – 82 с.
27. Скоркин В.М. / Рентгеновское излучение в жидкокристаллических наноструктурах с металлами // Доклад на VII Троицкой конференции «Медицинская физика». 19-21 октября. Программа ТКМФ-7, online, www.medphys.troitsk.ru.
28. Скоркин В.М. / Прочность акрилового композитного материала при импульсном радиационном воздействии // "Механические свойства современных конструкционных материалов". Программа и Сборник материалов Научных чтений им. чл.-корр. РАН И.А. Одингa. 17-18 сентября 2020 г. – М.: ИМЕТ РАН, 2020.
29. Лебедев С.Г. Возможности увеличения мощности нанографитового токоограничителя. Инноватика и экспертиза, 2021. Выпуск 1 (31), стр144-151. DOI 10.35264/1996-2274-2021-1-144-1512
30. Lebedev S.G. Powerful Nanographite Fault Current Limiter for Smart Grid. Находится на рецензировании в журнале “Review of Scientific Instruments”
31. Лебедев С.Г. Возможности увеличения мощности нанографитового токоограничителя. Инноватика и экспертиза, 2021. Выпуск 1 (31), стр144-151. DOI 10.35264/1996-2274-2021-1-144-1512.

32. Лебедев С.Г., Янц В.Э. Газовый нейтронный детектор для термометрии термоядерной плазмы» и принята к публикации в журнале «ПОВЕРХНОСТЬ. Рентгеновские синхротронные и нейтронные исследования, 2021, 15(2), с. 378-383
33. Lebedev S.G., Yants V.E. (2021). State-of-the-art progress of gaseous radiochemical method for detecting of ionizing radiation. Nuclear Engineering and Technology, 53(7), с. 2075-2083.
34. Лебедев С.Г., Янц В.Э. заявка № 2021129486 на патент РФ «Газовый радиохимический способ термометрии термоядерной плазмы».
35. Якименко С.П. и др, «Simulation of the neutron sources in a gneiss tunnel», труды «XX Ломоносовской конференции», 19-24 августа, 2021г, Москва. В печати.
36. Etezov R.A., Gavriluk Yu.M., Gangapshv A.M., Gezhaev A.M., Kazalov V.V., Khokonov A.Kh., Kuzminov V.V., Panasenko S.I., Ratkevich S.S. “ ^{222}Rn content variations at ground and underground conditions”, arXiv: 2110.15289v1, направлена в NIM.