

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. № 122041100019-3

Рег. №

УТВЕРЖДАЮ

Директор ИЯИ РАН,
чл.-корр. РАН



М.В. Либанов

«30» декабря 2022 г.

**ОТЧЕТ
О НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ РАБОТЕ**

122041100019-3

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

(промежуточный за 2022 год)

ФЦП

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

 Л.В. Кравчук
«30» декабря 2022 г.

Москва 2022 г.

СПИСОК ИСПОЛНИТЕЛЕЙ

Руководитель НИР:

гл. науч. сотр., член-корр.
РАН


_____ 30.12.2022
подпись, дата

Л.В.Кравчук
(введение, заключение, разделы 10-12)

Исполнители:

Гл.науч.сотр.,
Докт.хим.наук


_____ 30.12.2022
подпись, дата

Б.Л.Жуйков
(разделы 1-4)

Зав.лаб.
Д.ф.-м.н.


_____ 30.12.2022
подпись, дата

С.В.Акулиничев
(раздел 5)

Науч.сотр.
К.ф.-м.н.


_____ 30.12.2022
подпись, дата

А.А.Каспаров
(раздел 6)

Ст.науч.сотр.
К.ф.-м.н.


_____ 30.12.2022
подпись, дата

С.Г.Лебедев
(раздел 7)

Ст.науч.сотр.
К.ф.-.м.н.


_____ 30.12.2022
подпись, дата

В.В.Казалов
(раздел 8)

Вед.науч.сотр.
К.ф.-м.н.


_____ 30.12.2022
подпись, дата

С.Ф.Сидоркин
(раздел 9)

Нормоконтроль


_____ 30.12.2022
подпись, дата

О.Н.Либанова

РЕФЕРАТ

Отчет 99 с., 1 кн., 60 рис., 5 табл., 65 источн., 1 прил.

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, НЕЙТРОННЫЕ ДЕТЕКТОРЫ, ФОН ОТ РАДОНА И ДОЧЕРНИХ ПРОДУКТОВ, ВАРИАЦИИ СОДЕРЖАНИЯ РАДОНА В ВОЗДУХЕ, ИМПУЛЬСНАЯ ИОННАЯ ИОНИЗАЦИОННАЯ КАМЕРА, ВЫХОД РАДОНА ИЗ СТЕН ПОМЕЩЕНИЯ, ДОЛГОВРЕМЕННЫЙ МОНИТОРИНГ ADS, ИНТЕНСИВНЫЕ ИСТОЧНИКИ НЕЙТРОНОВ И МИШЕНИ ПРОТОННЫХ УСКОРИТЕЛЕЙ

В отчете представлены результаты научных работ в 2022 году по широкому кругу междисциплинарных исследований, среди которых разработка циркулирующего $^{225}\text{Ac}/^{213}\text{Bi}$ генератора для прямого синтеза меченых соединений, радиационная стойкость экстракционно-хроматографических сорбентов DGA resin, TRU resin, Sr resin, усовершенствование способа получения ^{225}Ac и других α -излучающих радионуклидов, улучшение параметров генератора рубидия-82, протонная флэш-терапия, комплексные испытания радиационно-защитных материалов, исследование аномального электромагнетизма в углеродных конденсатах, разработка перспективных методов детектирования нейтронов и протонов, поиск вариаций потока тепловых нейтронов в подземной лаборатории НЛГЗ-4900 в БНО ИЯИ РАН, создание высокочувствительных мониторов содержания радона, предложения по созданию стенда ADS – системы. План работ на 2022 год выполнен полностью. Получены значимые научные результаты, перечисленные в основном описании и заключении. Результаты НИР по задаче 8 вошли в число важнейших достижений Института в 2022 году.

СОДЕРЖАНИЕ

СПИСОК ИСПОЛНИТЕЛЕЙ	2
РЕФЕРАТ	3
СОДЕРЖАНИЕ	4
ВВЕДЕНИЕ	6
1. Разработка циркулирующего $^{225}\text{Ac}/^{213}\text{Bi}$ генератора для прямого синтеза меченых соединений	13
1.1. Применение эксклюзионной хроматографии в циркулирующем двухколоночном $^{225}\text{Ac}/^{213}\text{Bi}$ генераторе	13
1.2. Изучение условий синтеза ^{207}Bi -ДТРА-Nimotuzumab в растворе и в среде Sephadex	16
1.3. Прямой синтез ^{213}Bi -ДТРА-Nimotuzumab в циркулирующем $^{225}\text{Ac}/^{213}\text{Bi}$ генераторе.....	20
1.4. Конъюгация Th с антителом Nimotuzumab	22
2. Радиационная стойкость экстракционно-хроматографических сорбентов DGA resin, TRU resin, Sr resin, используемых для получения ^{225}Ac и других α-излучающих радионуклидов	27
3. Усовершенствование способа получения ^{225}Ac и других α-излучающих радионуклидов: выделение ^{230}Pa из облученного тория жидкостной и твердофазной экстракцией	34
4. Улучшение параметров генератора рубидия-82	44
4.1. Разработка метода и технологии изготовления генератора рубидия-82 повышенной производительности и эксплуатационной надежности	44
4.1.1. Изучение механизма формирования раствора радиодиагностического средства....	44
4.1.2. Разработка метода и технологии изготовления генератора рубидия-82 повышенной производительности и эксплуатационной надежности.....	45
4.2. Изучение радиолитического образования молекулярного водорода при наработке в охладителе при наработке стронция-82 и актиния-225	45
5. Протонная флэш-терапия	47
5.1. Материалы и методы.....	47
5.1.1. Возможности протонной флэш-терапии	47
5.1.2. Преимущества ускорителя протонов ИЯИ РАН для терапии	48
5.2. Результаты исследований по протонной флэш-терапии	49
5.2.1. Использование оборудования для облучения биоматериала	49
5.2.2. Подготовка и облучение протонами клеточного материала	51
5.2.3. Полученные результаты облучения клеток	52
5.3. Обсуждение результатов облучения клеток	53
6. Комплексные испытания радиационно-защитных материалов	55
6.1. Имитация радиоактивного загрязнения для оценки дезактивируемости СИЗ	55
6.2. Безопасные испытания материала СИЗ ионизирующим излучением	56
6.3. Испытание многокамерного детектора электронов	57

7. Метод мониторинга поглощенной дозы импульсного пучка нуклонов при активационном анализе состава композитного радиационно-защитного материала.....	58
8. Исследование аномального электромагнетизма в углеродных конденсатах	61
8.1. Эффект Джозефсона в графитовых пленках	61
8.2. Исследование пленки с помощью ГМИ.....	65
9. Разработка перспективных методов детектирования нейтронов и протонов	67
9.1. Термометрия термоядерной плазмы	67
9.2. Монитор нейтронного потока для реактора ПИК	67
9.3. Монитор протонного пучка	69
10. 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	71
11. Создание трех высокочувствительных мониторов содержания радона в воздухе на базе воздушных импульсных ионных ионизационных камер объемом ~3л.....	73
11.1. Описание установки	73
11.2. Результаты измерений.....	74
11.2.1. Мониторинг содержания ^{222}Rn в воздухе лабораторного помещения наземного корпуса	74
11.2.2. Мониторинг содержания ^{222}Rn в воздухе герметичной скважины на расстоянии 4000 м от входа в подземный комплекс	76
11.2.3. Мониторинг содержания ^{222}Rn в потоке воздуха вдоль штольни «Главная»	77
11.2.4. Сезонные колебания содержания радона в воздухе штольни	81
12. Предложение по созданию прототипа стенда ADS–системы	83
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	84
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ.....	91
ПРИЛОЖЕНИЕ А.....	96

ВВЕДЕНИЕ

1. Задача «Разработка циркулирующего $^{225}\text{Ac}/^{213}\text{Bi}$ генератора для прямого синтеза меченых соединений»

В настоящее время одним из быстро развивающихся направлений лечения онкологических заболеваний является таргетная альфа-терапия (ТАТ) с использованием α -излучающих радионуклидов. Среди наиболее перспективных радионуклидов особый интерес вызывает ^{225}Ac , который может применяться в медицине как непосредственно, так и в виде $^{225}\text{Ac}/^{213}\text{Bi}$ генератора. В ИЯИ РАН разработан эффективный способ получения больших количеств ^{225}Ac , позволяющий удовлетворить медицинские потребности. Способ включает интенсивное облучение протонами средних энергий мишени металлического тория и радиохимическое выделение ^{225}Ac из мишени методами экстракции и хроматографии. Аналогичные проекты по получению ^{225}Ac активно развиваются сейчас в таких ведущих научных центрах, как Los Alamos National Laboratory, Brookhaven National Laboratory (обе США), TRIUMF (Канада). Основным недостатком способа является наличие изотопной примеси долгоживущего ^{227}Ac (0,1-0,2% на момент окончания облучения), поэтому различными медицинскими организациями проводятся дополнительные исследования для изучения возможности непосредственного применения ^{225}Ac с примесью ^{227}Ac . В этой связи, более предпочтительно его использование в виде $^{225}\text{Ac}/^{213}\text{Bi}$ генератора. В лаборатории радиоизотопного комплекса ИЯИ РАН разрабатываются генераторные схемы получения ^{213}Bi , обеспечивающие получение ^{213}Bi с низким содержанием как изотопов актиния, так и продуктов распада ^{227}Ac - ^{227}Th и ^{223}Ra . Кроме того, поскольку ^{213}Bi имеет сравнительно небольшой период полураспада (45.6 мин), не менее важна задача, направленная на сокращение потерь ^{213}Bi из-за распада не только в процессе его извлечения из $^{225}\text{Ac}/^{213}\text{Bi}$ генератора, но и с точки зрения общего времени получения конечного радиофармацевтического препарата.

2. Задача «Радиационная стойкость экстракционно-хроматографических сорбентов DGA resin, TRU resin, Sr resin, используемых для получения ^{225}Ac и других α -излучающих радионуклидов»

Целью данной работы является разработка и масштабирование эффективной технологии радиохимического выделения актиния-225 медицинского качества из облученных ториевых мишеней. В этой технологии используется метод экстракционной хроматографии. Экстракционная хроматография получила широкое распространение для выделения радионуклидов из различных типов проб. Метод основан на использовании сорбентов, состоящих из полимерной органической или неорганической подложки, на которой за счет адгезивных сил удерживается органический экстрагент, не смываемый подвижной водной фазой. Использование таких сорбентов позволяет совместить селективность жидкостной экстракции с простотой операций колоночной хроматографии.

При выделении радионуклидов из облученного материала, или их использовании в медицинских генераторах, важной характеристикой сорбента является его радиационная стойкость. Многие экстракционно-хроматографические сорбенты разработаны недавно, и в литературе отсутствуют данные по их поведению в условиях высокой дозовой нагрузки. Таким образом, важной задачей является исследование радиационной стойкости ряда сорбентов под действием ионизирующего излучения.

3. Задача «Усовершенствование способа получения ^{225}Ac и других α -излучающих радионуклидов: выделение ^{230}Pa из облученного тория жидкостной и твердофазной экстракцией»

Радионуклид ^{230}U обладает большим потенциалом для использования в ядерной медицине, и главным образом в ТАТ. Проводятся исследования по применению ^{230}U в виде самостоятельного терапевтического радионуклида в составе радиофармпрепарата и в качестве материнского радионуклида в $^{230}\text{U}/^{226}\text{Th}$ генераторе. На данный момент, перспективный путь получения ^{230}U заключается в наработке его предшественника ^{230}Pa в результате реакций ядер тория с ускоренными протонами: $^{232}\text{Th} (p,3n) ^{230}\text{Pa} \rightarrow ^{230}\text{U}$. Поскольку в ИЯИ РАН уже разработан способ получения ^{225}Ac облучением тория протонами средних энергий, актуальной задачей является разработка методов выделения ^{230}Pa , интегрированных в процесс получения целевого ^{225}Ac . Исследовано экстракционное отделение протактиния от макроколичеств тория органическими растворами алифатических спиртов (1-октанол) и высокомолекулярных аминов (хлорид трикаприлметиламмония, аликват 336). Изучено разделение протактиния и тория с помощью экстракционно-хроматографических материалов на основе 1-октанола и аликвата 336 – сорбентов ТК 400 и TEVA resin производства компании Triskem (Франция).

4. Задача «Улучшение параметров генератора рубидия-82»

В рамках действующего Соглашения от 24 мая 2016 года о партнерстве между ИЯИ РАН и с французской фирмой NAOGEN PHARMA, в 2022 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 апирогенный 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 $^{85}\text{Sr}/^{82}\text{Rb}$ МБк («проскок стронция-85»).

5. Задача «Протонная флэш-терапия»

Пучки протонов обладают важным качеством для протонной терапии – выделяемая ими ионизирующая энергия не убывает по мере прохождения среды, 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 облучения во флэш-режиме [22,23] указывают на избирательное уменьшение повреждения нормальных клеток, характеризуемое т.н. фактором сохранения (sparing factor, SF). Облучение в режиме флэш протонами имеет дополнительные преимущества по сравнению с облучением электронами и фотонами из-за дополнительных эффектов, связанных с высокой линейной передачей энергии (ЛПЭ), особенно в области модифицированного пика Брэгга (МПБ). Поэтому изучение флэш-эффекта с протонами в настоящее время весьма актуально для дальнейшего развития методов лучевой терапии [24,25]. До сих пор эксперименты по протонной флэш-терапии проводились при средней мощности дозы ниже 200 Гр/с. В нашей работе мы расширили область исследования до нового режима облучения, при котором терапевтическая доза подводится за один импульс протонного пучка длительностью менее 10^{-4} с. В этом случае средняя мощность дозы совпадает с мгновенной мощностью дозы и приближается к 10^6 Гр/с. Нам не известны работы других авторов, в которых облучение со средней мощностью дозы протонов более 10^4 Гр/с исследовалось в плане флэш-эффекта.

Важным этапом работы по проекту были разработка и апробация новых методов расчета формирующих и фиксирующих устройств, используемых в протонной терапии при формировании уникальных по мощности дозовых распределений за счет пассивного рассеяния протонов, их изготовление и испытание на протонной лучевой установке ИЯИ РАН. Были предложены, реализованы и испытаны методы расчета конструкции модуляторов энергии протонов и болусов при рекордных значениях мощности дозы протонов. После проведения экспериментов с использованием линейного ускорителя протонов ИЯИ РАН было проведено сравнение результатов предварительных расчетов дозовых распределений и анализ полученных экспериментальных данных по облучению биологических образцов с использованием современных биологических технологий. Проведенные эксперименты и последующий цитометрический анализ образцов показали, что обнаружено новое свойство в реакции опухолевых и нормальных клеток на облучение: при сверхкоротком облучении с высокой мощностью усиливается та часть флэш-эффекта, которая связана с апоптозом облученных клеток. Кроме того, при анализе экспрессии генов с использованием ПЦР было обнаружено, что в опухолевых клетках во флэш-режиме гены контроля апоптоза усилены по сравнению с конвенциональным режимом. Эти результаты были получены впервые и создают научную основу для повышения качества лучевой терапии злокачественных новообразований.

6. Задача «Комплексные испытания радиационно-защитных материалов»

В 1984 года в ИЯИ РАН под руководством Бориса Алексеевича Бенецкого (1933-2015) началась работа по созданию средств индивидуальной защиты (СИЗ) от ионизирующих излучений (см. работу [32]). Исходными стали медицинские данные о лечении острой лучевой болезни моряков атомной подводной лодки К-19, получивших высокие дозы облучения при ликвидации аварии ядерной энергетической установки (4.07.1961). Анализ аварийных

радиационных полей, медицинских данных, исследования свойств защитных материалов показали целесообразность применения СИЗ как дополнительного к фактору времени средства защиты, снижающего дозовую нагрузку на организм человека. При неконтролируемом аварийном повышенном облучении такие СИЗ могут оказаться единственным средством спасения жизни людей. Благодаря сотрудничеству специалистов различных областей знания при ведущем научном сопровождении ИЯИ была создана новая отрасль промышленности по производству новых СИЗ. В настоящее время на российском предприятии ОАО «ПТС» (см. работу [33]) серийно выпускается третье поколение СИЗ типа «РЗК» (ТУ 8570-047-38996367-2004), которое введено в нормы снабжения сотрудников МЧС. Параметры радиационно-защитных свойств «РЗК» вошли в нормативные документы Государственной противопожарной службы НРБ 162-2002 (см. работу [34]) и ГОСТ Р 53264-2019 (см. работу [35]). Сотрудничество ИЯИ и ОАО «ПТС» продолжается, при этом признаётся лидирующее положение ИЯИ РАН в разработке систем и методик контроля радиационно-защитных свойств композиционных материалов, используемых для изготовления спецодежды.

7. Задача «Метод мониторинга поглощенной дозы импульсного пучка нуклонов при активационном анализе состава композитного радиационно-защитного материала»

На предприятиях ядерной энергетики применяются индивидуальные радиационно-защитные средства, для изготовления которых используются усовершенствованные композитные материалы с улучшенными радиационно-защитными средствами. При исследовании характеристик новых композитных материалов индивидуальной защиты, необходимо развивать новые методы их измерений и контроля. Для улучшения качества контроля радиационно-защитными свойств и состава композитных материалов предлагается разработать новые методики и оборудование для исследования радиационно-защитных свойств и состава композитных материалов с использованием нейтронно-активационного анализа в режиме реального времени и регистрацией гамма- и бета-излучения от исследуемых композитов при облучении импульсными пучками нуклонов.

В процессе работы необходимо разработать и испытать автоматизированную систему облучения импульсными пучками нуклонов исследуемых композитов. Система должна регистрировать гамма и бета излучения от активированных материалов и проводить в режиме реального времени сбор и накопление данных об интенсивности и времени распада образовавшихся радионуклидов в компонентах композита. Для измерения и контроля дозы в режиме реального времени импульсного пучка, поглощенной композитом предлагается активационный монитор, измеряющий гамма- и бета-излучения от воздуха. Активационный монитор может быть испытан на каналах импульсных пучков нейтронов и протонов на линейном ускорителе.

8. Задача «Исследование аномального электромагнетизма в углеродных конденсатах»

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.

До настоящего времени исследования сверхпроводящих свойств нанографитовых пленок не проводились. Данное исследование является первой попыткой такого рода. В 2022 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. Проведены первые измерения электросопротивления при комнатной температуре при минимальных напряжениях десятки микровольт и токах десятки наноампер. Впервые получены джозефсоновские ВАХ при комнатной температуре. Результат опубликован в «Журнале технической физики». В сотрудничестве с ИЗМИРАН проведены первые измерения магнитных полей протекающих токов в нанографитовой пленке. План работ на 2022 год выполнен полностью.

9. Задача «Разработка перспективных методов детектирования нейтронов и протонов»

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. Данный метод характеризуется высоким подавлением

гамма-фона и других конкурирующих процессов. Исследования 2022 года являются продолжением работ по радиохимическому методу измерения нейтронных потоков, который в истекшем году был распространен на измерение протонных потоков. По результатам данной работы была подготовлена и подана заявка № 2022128397 «Радиохимический способ мониторинга протонного пучка» на получение патента РФ. В рамках других работ был разработан миниатюрный «точечно подобный» нейтронный монитор для реактора ПИК, который может помещаться в экспериментальном канале реактора ПИК. По результатам подготовлена статья и направлена в журнал “Nuclear Instruments and Methods in Physics Research A”. В настоящее время статья проходит рецензирование.

10. 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»

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 [60] 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 низкофонных экспериментах, таких как эксперименты по поиску двойного бета распада, поиск темной материи и т. д.

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

В практике проведения низкофонных 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) [61]. 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 [62]. 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 [63]. 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.

12. 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.

1. Разработка циркулирующего $^{225}\text{Ac}/^{213}\text{Bi}$ генератора для прямого синтеза меченых соединений

Целью данной работы является создание лабораторных $^{225}\text{Ac}/^{213}\text{Bi}$ генераторных систем и оптимизация их параметров для получения продукта ^{213}Bi высокой чистоты, удовлетворяющего требованиям медицинского применения, а также разработка методик быстрого синтеза соединений, меченых ^{213}Bi , непосредственно в процессе извлечения ^{213}Bi из генератора для сокращения его потерь из-за распада.

1.1. Применение эксклюзионной хроматографии в циркулирующем двухколоночном $^{225}\text{Ac}/^{213}\text{Bi}$ генераторе

^{225}Ac и продукт его распада ^{213}Bi являются α -излучающими радионуклидами, перспективными для направления ядерной медицины, называемого таргетной альфа-терапией. Клинические исследования препаратов, меченых этими радионуклидами, начались более 20 лет назад и сейчас проводятся в США, Европе, Австралии и Южной Африке [13,14]. В таблице 1.1 приведены основные онкологические заболевания и меченые препараты, испытываемые для их терапии.

Таблица 1.1 – Клинические исследования препаратов, меченых ^{225}Ac и ^{213}Bi

Онкологическое заболевание	Радиоконъюгат	Число пациентов	Страна
Лейкемия	^{213}Bi -anti-CD33-mAb	49	США
	^{225}Ac -anti-CD33-mAb	76	США
Лимфома	^{213}Bi -anti-CD20-mAb	12	Германия
Меланома	^{213}Bi -anti-MCSP-mAb	54	Австралия, Южная Африка
Рак мочевого пузыря	^{213}Bi -anti-EGFR-mAb	12	Германия
Опухоли мозга (глиомы)	^{213}Bi -Substance P	68	Германия, Швейцария, Польша
	^{225}Ac -Substance P	20	Германия, Польша
Рак поджелудочной железы	^{213}Bi -DOTATOC	25	Германия, США
	^{225}Ac -DOTATOC	39	Германия
Рак предстательной железы	^{213}Bi -PSMA-617	1	Австралия
	^{225}Ac -PSMA-617	> 400	Германия, Южная Африка

Расширению и ускорению клинических испытаний, и переходу к медицинской практике препятствуют ограниченные возможности производства ^{225}Ac . В ИЯИ РАН разработан и запатентован способ получения ^{225}Ac облучением природного тория протонами средних энергий,

позволяющий за один сеанс облучения нарабатывать ^{225}Ac в количестве, удовлетворяющем медицинские потребности. Основным недостатком способа является наличие изотопной примеси долгоживущего ^{227}Ac (0,1-0,2% на момент окончания облучения), поэтому непосредственное применение ^{225}Ac с примесью ^{227}Ac требует дополнительных исследований, и более предпочтительно его использование в виде $^{225}\text{Ac}/^{213}\text{Bi}$ генератора, обеспечивающего получение ^{213}Bi с низким содержанием как изотопов актиния, так и продуктов распада ^{227}Ac , главным образом, ^{227}Th и ^{223}Ra . Два перспективных варианта такого генератора, представленные на рисунке 1.1, разработаны в лаборатории радиоизотопного комплекса ИЯИ РАН в результате многолетних испытаний.

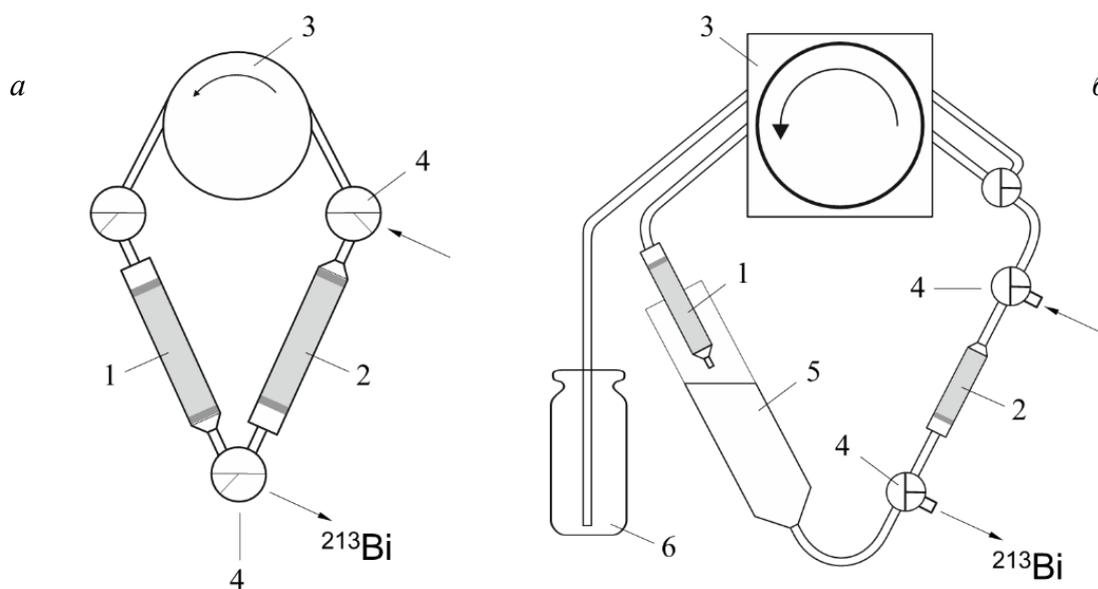


Рисунок 1.1 – Схема циркулирующего генератора получения ^{213}Bi из ^{225}Ac за счет непрерывного отделения и распада ^{221}Fr : а – в сорбенте второй колонки; б – в растворе промежуточного сосуда. 1 – Колонка с ^{225}Ac ; 2 – колонка накопления ^{213}Bi ; 3 – перистальтический насос; 4 – линия получения элюата ^{213}Bi ; 5 – сосуд для распада ^{221}Fr ; 6 – флакон

Один цикл получения ^{213}Bi состоял из двух этапов. На первом в режиме циркуляции происходило непрерывное отделение ^{221}Fr от ^{225}Ac , адсорбированного на первой колонке, в течение ~ 4 часов. В результате система достигала состояния, когда ^{213}Bi , находясь в равновесии с материнским ^{225}Ac , пространственно был от него отделен и сконцентрирован на второй колонке. Подвижной фазой служили слабокислые (0,1-0,3 М HNO_3) или нейтральные солевые (0,05-0,15 М NaCl) растворы. В генераторе на схеме рисунка 1.1а ^{221}Fr поступал непосредственно на вторую колонку. Параметры хроматографической системы были оптимизированы таким образом, что практически весь ^{221}Fr распадался в ^{213}Bi . В качестве сорбентов, в достаточной степени удерживающих ^{221}Fr , хорошо зарекомендовали себя катионообменная макропористая смола AG MP-50 и композитные сорбенты, содержащие специфичные к ионам тяжелых щелочных металлов соединения ферроцианид никеля-калия (Т-35, «Термоксид») и фосфомолибдат аммония (AMP-PAN, Triskem).

В генераторе, показанном на схеме рисунка 1.1б, между двумя колонками помещали промежуточный сосуд с раствором для распада основной части ^{221}Fr . Расчеты и эксперименты показывают, что 10-15 мл промежуточного раствора достаточно, чтобы собрать на второй колонке до 90% ^{213}Bi .

На втором этапе извлекали ^{213}Bi из генератора в небольшом объеме подходящего элюента.

Так как циркулирующая среда представляет собой нейтральный или слабокислый раствор, в котором ^{213}Bi существует в гидролизованном виде, его концентрирование на второй колонке по схеме рисунка 1.1б может быть осуществлено на большом числе различных сред. Поэтому нами были исследованы среды, используемые для разделения и очистки белков и других биологически активных молекул, в частности, смола Sephadex, представляющая собой гель трехмерно сшитого декстрана. Набухшие гранулы геля содержат поры или ячейки различных размеров в зависимости от степени сшивки, что позволяет использовать его для разделения веществ с различными молекулярными массами методом эксклюзионной хроматографии.

В качестве сорбента второй колонки была исследована смола Sephadex марки G-25, позволяющая фракционировать соединения с молекулярными массами до 5000 Da. Объем смолы составлял ~ 4 мл. На первом этапе накопления ^{213}Bi , в генераторе циркулировал изотонический раствор хлорида натрия 0,15 М NaCl, pH 6. В диапазоне скоростей циркуляции 0.5-2.5 мл/мин за 4 часа на колонке со смолой Sephadex накапливалось до 85% ^{213}Bi . На втором этапе, ^{213}Bi извлекали нейтральными растворами. Была изучена его десорбция буферными растворами, результаты представлены в таблице 1.2.

Таблица 1.2 – Десорбция ^{213}Bi , накопленного в $^{225}\text{Ac}/^{213}\text{Bi}$ генераторе на смоле Sephadex G-25, нейтральными буферными растворами

Концентрация элюента, моль/л	Общий выход ^{213}Bi
<i>Ацетатный буфер, NaOAc pH 5.4</i>	
0,15 – 1.0	≤ 15 – 65
<i>Цитратный буфер, Na₃Cit pH 5.0</i>	
$10^{-3} - 10^{-1}$	50 – 80
<i>ДТРА в буферном растворе 0.15 М NaOAc pH 5.4</i>	
$10^{-5} - 10^{-3}$	52 - 67

Особый интерес представляет десорбция ^{213}Bi буферными растворами, в которых далее возможно связывание ^{213}Bi с биологически активной молекулой и получение меченого препарата. Был получен высокий выход при десорбции разбавленными (вплоть до 10^{-3} моль/л) растворами цитратного буфера Na₃Cit pH 5.0, а также при десорбции 1 М раствором ацетатного буфера NaOAc pH 5,4. Также было обнаружено (таблица 1.2), что ^{213}Bi хорошо смывается со смолы Sephadex растворами, содержащими низкие концентрации ДТРА, порядка $10^{-5} - 10^{-4}$ моль/л.

Кривые элюирования ^{213}Bi в буферном растворе 1 М NaOAc и ДТРА с концентрацией 10^{-4} моль/л в буферном растворе 0,15 М NaOAc представлены на рисунке 1.2.

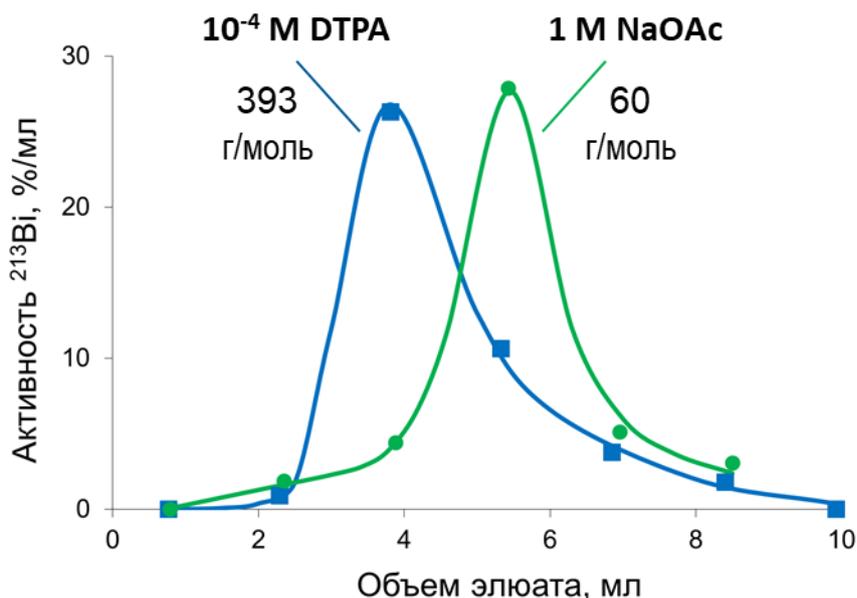


Рисунок 1.2 – Кривые элюирования ^{213}Bi раствором 10^{-4} М ДТРА в 0.15 М NaOAc и раствором 1 М NaOAc

Как видно из графиков, для вымывания максимума пика ^{213}Bi в виде комплекса с ДТРА требуется меньший объем раствора, чем в случае ацетата натрия. Это коррелирует с эксклюзией по молекулярным массам ДТРА и уксусной кислоты, которые составляют 393 и 60 г/моль, соответственно.

Исследованные концентрации ДТРА соответствуют ее эффективным концентрациям в растворе биоконъюгата, в частности, в растворе ДТРА-Nimotuzumab, который получен и охарактеризован в разделе 1.4. Поскольку ДТРА-Nimotuzumab, имеющий молекулярную массу около 150 kDa, не удерживается смолой Sephadex, как показано на рисунке 1.10, его пропускание через колонку, содержащую ^{213}Bi , приведет к синтезу меченого препарата непосредственно в генераторе, при этом сам генератор представляет уже радиофармацевтический модуль, на выходе из которого получается готовый продукт. Для исследования условий, благоприятствующих такой процедуре мечения, были проведены модельные эксперименты с долгоживущим изотопом висмута ^{207}Bi (31,5 лет).

1.2. Изучение условий синтеза ^{207}Bi -ДТРА-Nimotuzumab в растворе и в среде Sephadex

Основными аналитическими средствами изучения мечения радиоактивным изотопом висмута ^{213}Bi или ^{207}Bi биоконъюгата ДТРА-Nimotuzumab служили методы тонкослойной хроматографии (ТСХ) и радиографии.

При связывании висмута с биоконъюгатом, содержащим бифункциональный хелатирующий агент (БХА) на основе ДТРА, в данном случае p-SCN-Bn-ДТРА, в реакционной смеси находятся три основных продукта: меченый биоконъюгат (радиоиммуноконъюгат),

непрореагировавший висмут и комплекс Bi-DTPA, образующийся при возможной деградации белковой молекулы. Основываясь на литературных данных [15,16], в качестве подложки (неподвижной среды) для разделения продуктов реакции методом ТСХ была выбрана стекловолокнистая хроматографическая бумага, импрегнированная силикагелем (glass fiber chromatographic paper impregnated with silica gel, iTLC-SG), производства компании Agilent (США). В качестве элюентов (подвижной среды) были исследованы следующие растворы:

- Элюент 1 – раствор 0,1 М NH_4Cl + 0,05 М EDTA.
- Элюент 2 – раствор 0,15 М NaCl + 0,01 М NaOH .
- Элюент 3 – раствор 0,15 М NaCl + 0,1 М NaOH .
- Элюент 4 – раствор 0,15 М NaCl + 0,001 М NaOH .
- Элюент 5 – раствор 0,15 М NaCl + 0,003 М NaOH .

Элюент 1, содержащий EDTA, использовался для стабилизации непрореагировавшего висмута в виде комплекса. В щелочных растворах элюентов 2-5 висмут гидролизуется, связываясь с подложкой и теряя подвижность. Для определения оптимальных условий разделения изучили элюенты с концентрацией NaOH от 0,001 М до 0,1 М.

Рабочий раствор ^{207}Bi содержал 0,4 М NaCl и 0,2 М NaOAc , рН 5-6. Объем аликвоты, которую наносили на полоску Agilent и высушивали, составлял 5 мкл. Пробные эксперименты с меткой ^{207}Bi (≤ 1 кБк) показали, что в растворе элюента 1 образуется комплекс $^{207}\text{Bi-EDTA}$, движущийся вместе с фронтом (рисунок 1.3а). При хроматографировании аликвоты ^{207}Bi , нанесенной на исходную полоску, щелочными элюентами висмут не связывался с подложкой и двигался вместе с фронтом. Возможно, ^{207}Bi находился в достаточно концентрированной локальной буферной среде, и количества NaOH в элюенте не хватало для защелачивания среды и гидролиза висмута. После предварительного вымачивания и высушивания полоски в щелочном элюенте, вплоть до концентрации 0,003 М NaOH , ^{207}Bi целиком оставался на старте (рисунок 1.3б). При понижении концентрации щелочи в элюенте до 0,001 М NaOH было обнаружено (рисунок 1.3в), что часть ^{207}Bi (около 12%) не гидролизуется и движется с раствором. Таким образом, для полного связывания висмута с подложкой концентрация NaOH в элюенте не должна быть ниже 0,003 М.

Пробные эксперименты с раствором, содержащим 20 мкл ^{207}Bi + 10 мкл 10^{-2} М DTPA, продемонстрировали, что образующийся комплекс $^{207}\text{Bi-DTPA}$ движется вместе с фронтом элюентов обоих видов (рисунок 1.3г).

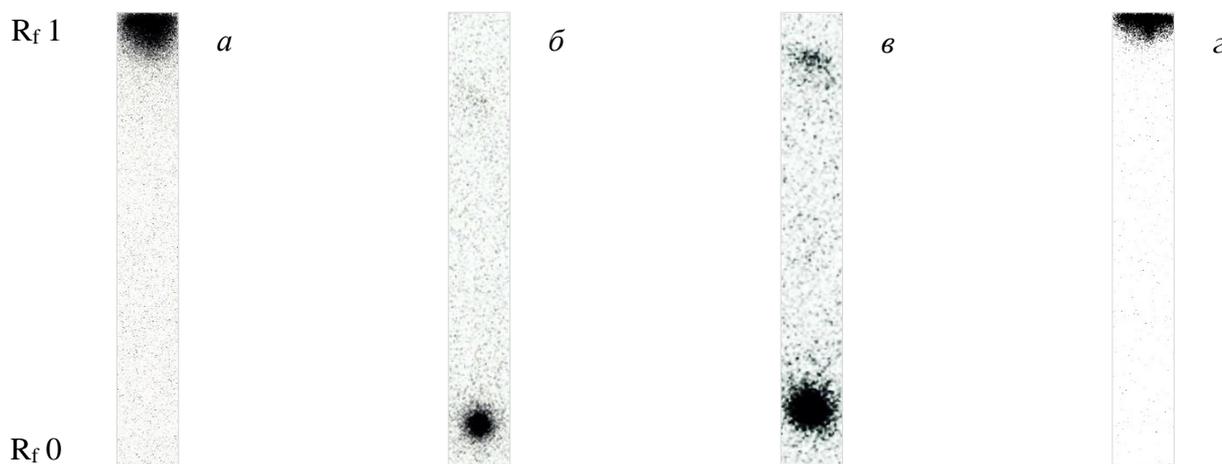


Рисунок 1.3 – Результаты экспериментов по определению ^{207}Bi и ^{207}Bi -ДТРА методами ТСХ и радиографии: *a* – ^{207}Bi + элюент 1 (0,1 М NH_4Cl + 0,05 М EDTA); *б* – ^{207}Bi + элюент 5 (0,15 М NaCl + 0,003 М NaOH), подложка предварительно пропитана тем же раствором и высушена; *в* – ^{207}Bi + элюент 4 (0,15 М NaCl + 0,001 М NaOH), подложка предварительно пропитана тем же раствором и высушена; *г* – ^{207}Bi -ДТРА + элюенты 1-5

Следующий шаг после определения условий хроматографирования ^{207}Bi и ^{207}Bi -ДТРА заключался в синтезе ^{207}Bi -ДТРА-Nimotuzumab в растворе и анализе методами ТСХ и радиографии. Процедура мечения заключалась в следующем. К раствору ДТРА-Nimotuzumab объемом 150-200 мкл и концентрацией $1,7 \cdot 10^{-5}$ М в ацетатном буфере 0,15 М NaOAc pH 5,4 добавляли 60-70 мкл ^{207}Bi (≤ 1 кБк) и аккуратно перемешивали при температуре 20-25°C в течение 5 либо 30 минут. Затем из реакционной смеси отбирали аликвоту 10 мкл, которую наносили и высушивали на предварительно подготовленную полоску ТСХ. Далее прекращали ("гасили") реакцию мечения, добавляя в смесь 20 мкл 10^{-2} М EDTA. После перемешивания еще раз отбирали аликвоту 10 мкл на ТСХ.

Такой способ проведения синтеза позволяет оценить:

- $N(\text{RIC})$ количество ^{207}Bi в полученном радиоиммуноконъюгате ^{207}Bi -ДТРА-Nimotuzumab;
- $N(\text{free})$ количество ^{207}Bi , оставшегося в растворе;
- $N(\text{n-s})$ количество ^{207}Bi , неспецифически связанного с белком.

При проведении ТСХ в правильно подобранной щелочной среде аликвоты реакционной смеси до гашения, на старте остаются $N(\text{RIC})+N(\text{free})+N(\text{n-s})$. При проведении ТСХ в среде EDTA на старте остается только радиоиммуноконъюгат $N(\text{RIC})$, а остальные $N(\text{free})+N(\text{n-s})$ движутся с фронтом элюента.

При проведении ТСХ аликвоты реакционной смеси после гашения, $N(\text{RIC})$ остается на старте, а $N(\text{free})+N(\text{n-s})$ движутся с фронтом элюента в обеих средах (щелочной и EDTA). Как следует из результатов ТСХ в среде элюента 1, содержащего EDTA, (рисунок 1.4а), при проведении синтеза ^{207}Bi -ДТРА-Nimotuzumab в течение 5 минут около 70% активности ^{207}Bi , т.е.

$N(\text{RIC})$, находилось на старте, а остальная часть, представляющая $N(\text{free})+N(\text{n-s})$, двигалась с элюентом. Параллельно положение белка на ТСХ полоске оценивали визуально по цветной реакции с парами йода [17]. При увеличении времени синтеза до 30 минут доля $N(\text{RIC})$ возрастала до 90%.

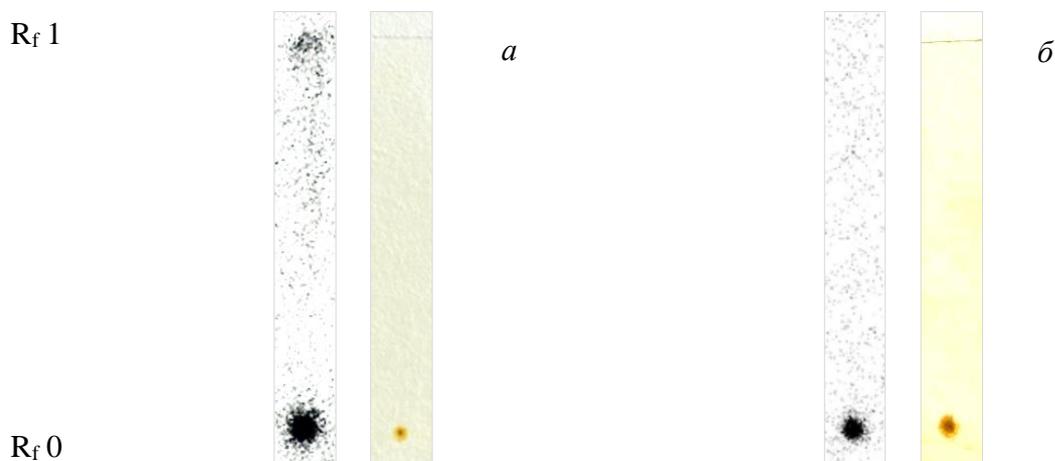


Рисунок 1.4 – Результаты оценки выхода синтеза ^{207}Bi -DTPA-Nimotuzumab (ТСХ в среде 0,1 М NH_4Cl + 0,05 М EDTA), длительность синтеза: *a* – 5 минут; *б* – 30 минут

Поскольку в щелочной среде происходит денатурация белка, была исследована чувствительность ТСХ при анализе полученного меченого биоконъюгата к концентрации NaOH в растворе элюента (рисунок 1.5).

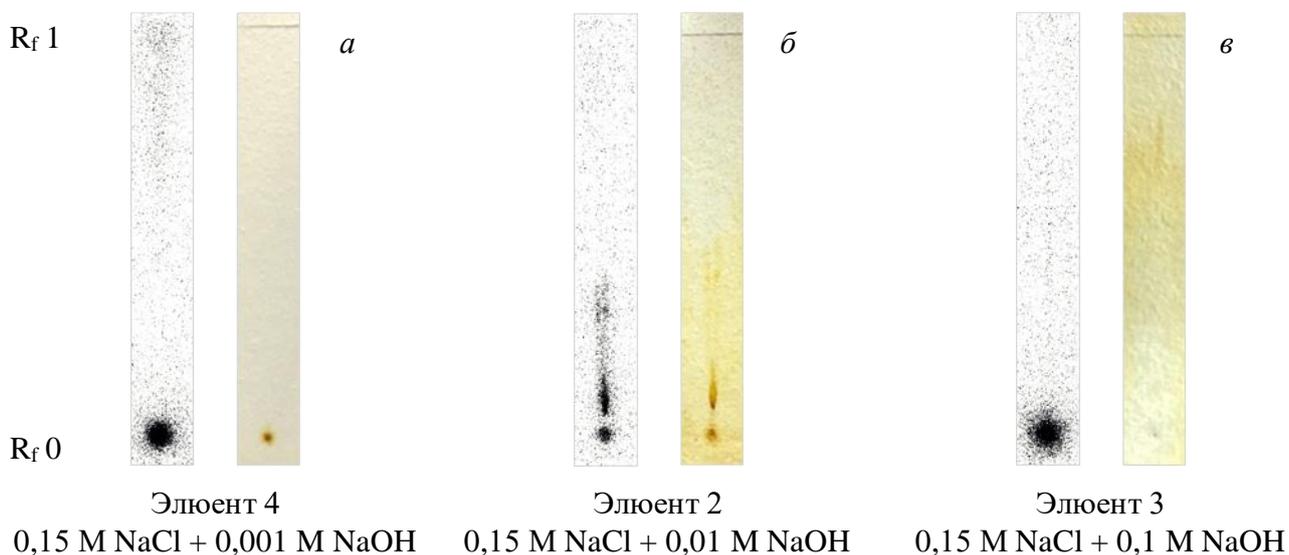


Рисунок 1.5 – Влияние концентрации NaOH на чувствительность ТСХ при анализе полученного радиоиммуноконъюгата ^{207}Bi -DTPA-Nimotuzumab:
a – 0,001 М NaOH; *б* – 0,01 М NaOH; *в* – 0,1 М NaOH

При концентрации щелочи в элюенте равной 0,001 М NaOH (рисунок 1.5а) практически незаметна денатурация белковой молекулы радиоиммуноконъюгата, с повышением концентрации до 0,01 М NaOH наблюдается частичная денатурация белка (рисунок 1.5б), а при

концентрации 0,1 М NaOH белок разрушается полностью (рисунок 5в). При этом высвобождающийся ^{207}Bi гидролизуется и удерживается сорбентом ТСХ подложки.

Далее, используя результаты синтеза ^{207}Bi -ДТРА-Nimotuzumab в растворе в качестве сравнения, было исследовано получение биоконъюгата, меченого ^{207}Bi , в среде смолы Sephadex. Для этого на колонку, заполненную Sephadex G-25 объемом 1 мл, загружали 0,5-1 мл ^{207}Bi (≤ 1 кБк). Затем в течение 5 минут пропускали 1 мл раствора ДТРА-Nimotuzumab ($1,7 \cdot 10^{-5}$ М) и промывали колонку 10 мл изотонического раствора, собирая пробы по 0,5-1 мл. Выход мечения составил $\sim 65\%$, ТСХ анализ ^{207}Bi -ДТРА-Nimotuzumab, полученного в среде Sephadex, показал (рисунок 1.6), что его радиохимическая чистота не хуже 90%.

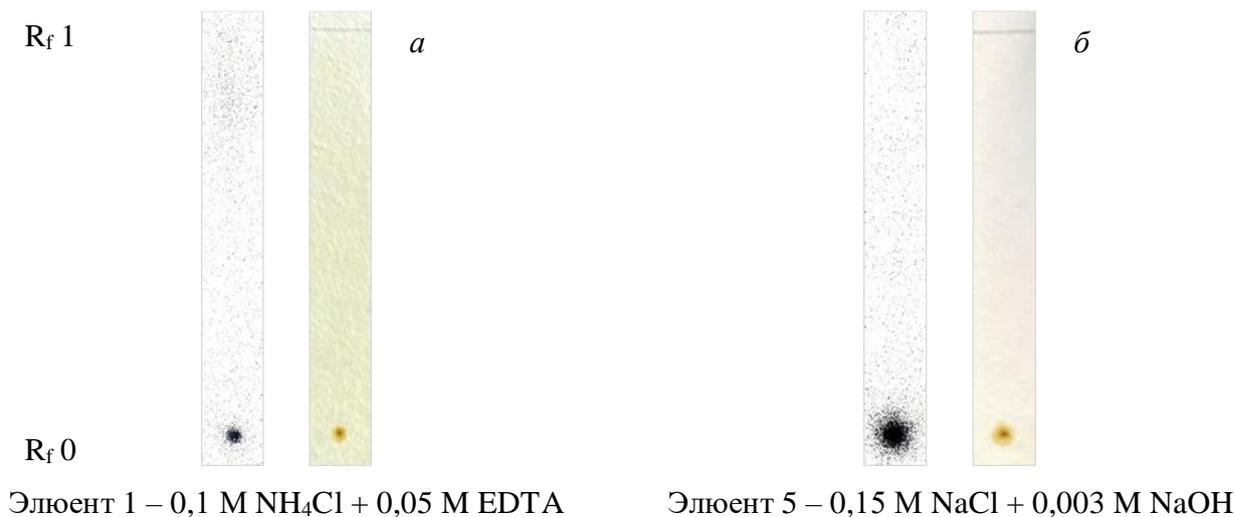


Рисунок 1.6 – Результаты ТСХ анализ ^{207}Bi -ДТРА-Nimotuzumab, полученного в среде Sephadex, элюенты: *a* – 0,1 М NH₄Cl + 0,05 М EDTA; *б* – 0,15 М NaCl + 0,003 М NaOH

Кроме того, для проверки на неспецифическое связывание ^{207}Bi с белковой частью биоконъюгата через колонку Sephadex G-25, после загрузки на нее радиоактивной метки, в течение 5 минут пропускали 2 мл раствора исходного Nimotuzumab ($2 \cdot 10^{-5}$ М). Было показано, что степень неспецифического связывания не превышает 5% (предел обнаружения).

В результате модельных экспериментов с долгоживущим изотопом висмута ^{207}Bi было показано, что синтез препарата, меченого ^{213}Bi , может быть осуществлен непосредственно во второй колонке циркулирующего $^{225}\text{Ac}/^{213}\text{Bi}$ генератора, заполненной смолой Sephadex.

1.3. Прямой синтез ^{213}Bi -ДТРА-Nimotuzumab в циркулирующем $^{225}\text{Ac}/^{213}\text{Bi}$ генераторе

На первом этапе циркуляции изотонического раствора 0,15 М NaCl, pH 6 в генераторе происходило накопление ^{213}Bi на второй колонке (рисунок 1.1б) со смолой Sephadex G-25. Спустя примерно 4 часа накопление ^{213}Bi приближалось к равновесному с материнским ^{225}Ac . На втором этапе, так же как в опытах с долгоживущим изотопом, пропускали через вторую колонку 1,5-2

мл раствора биоконъюгата DTPA-Nimotuzumab (рисунок 1.7) и промывали ее изотоническим раствором, собирая порции элюата по 0,5-1 мл.

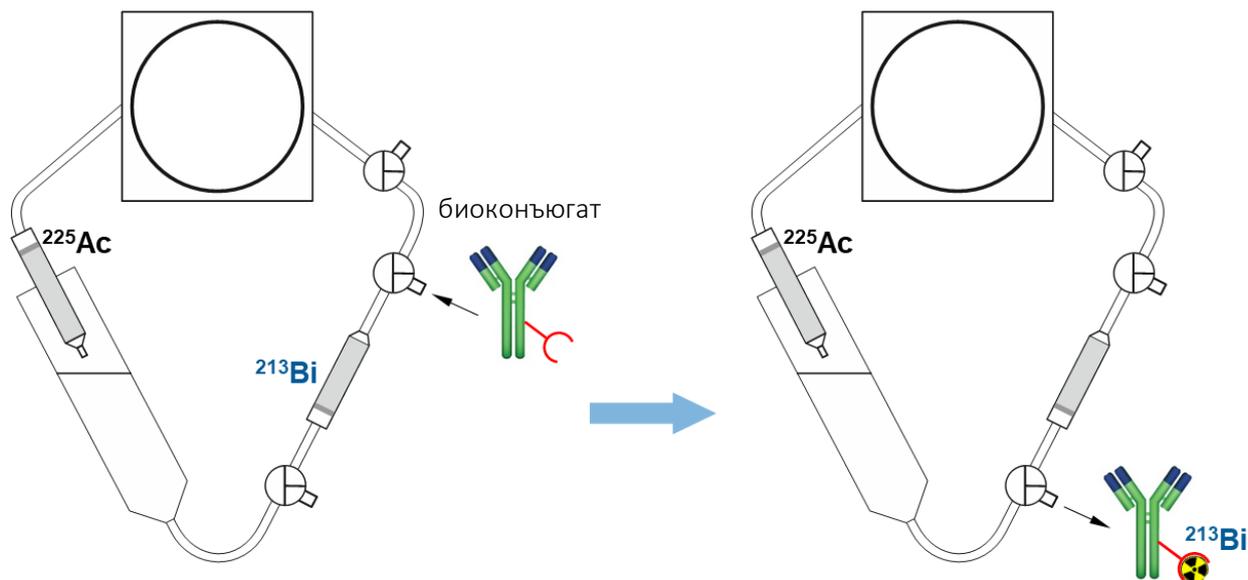


Рисунок 1.7 – Иллюстрация прямого синтеза препарата ^{213}Bi -DTPA-Nimotuzumab в среде Sephadex второй колонки циркулирующего $^{225}\text{Ac}/^{213}\text{Bi}$ генератора

В виду малого объема аликвот (не более 10 мкл), требуемых для анализа методом ТСХ, короткого периода полураспада ^{213}Bi (45,6 мин) и небольшой общей активности в генераторе (~ 10 кБк по ^{225}Ac), содержание биоконъюгата в собираемых порциях проводили методом Бредфорда [18], параллельно определяя в них активность ^{213}Bi методом гамма-спектрометрии. Как видно из кривой элюирования, показанной на рисунке 1.8, активность ^{213}Bi и содержание белка в элюате практически совпадают, что говорит о том, что из колонки выходит чистая фракция радиоиммунконъюгата.

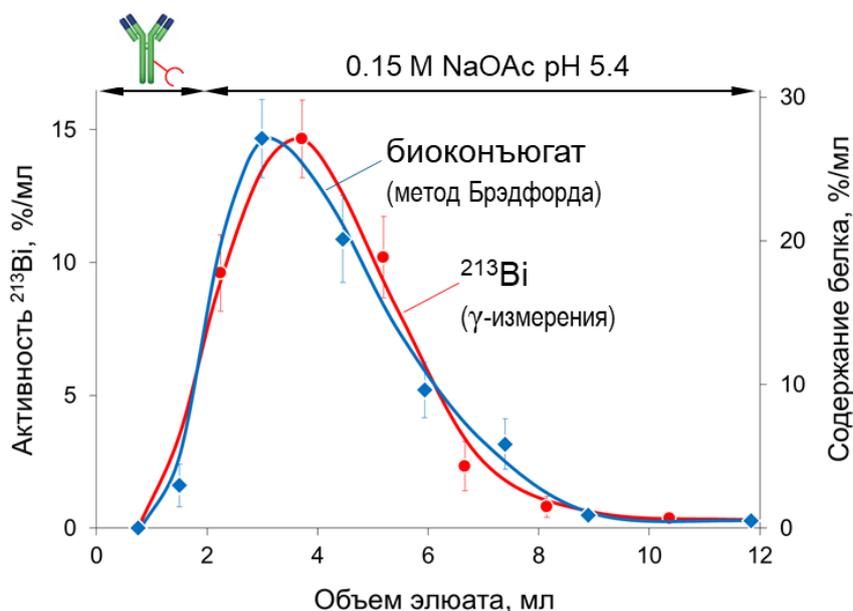


Рисунок 1.8 – Иллюстрация прямого синтеза препарата ^{213}Bi -DTPA-Nimotuzumab в среде Sephadex второй колонки циркулирующего $^{225}\text{Ac}/^{213}\text{Bi}$ генератора

Выход мечения, так же, как и в модельных экспериментах, находился на уровне 60-65%. Таким образом, циркулирующий $^{225}\text{Ac}/^{213}\text{Bi}$ генератор становится радиофармацевтическим модулем, на выходе из которого получается готовый продукт. Это экономит время по сравнению с традиционным способом получения радиоиммуноконъюгата, включающим стадии элюирования генератора, мечения биоконъюгата и очистки продукта (рисунок 1.9) и занимающим более 20 минут [15].



Рисунок 1.9 – Сравнение длительности получения ^{213}Bi -радиоиммуноконъюгата по традиционному способу и прямым синтезом в циркулирующем $^{225}\text{Ac}/^{213}\text{Bi}$ генераторе

Синтез по предложенному нами способу в 3-4 раза быстрее и позволяет значительно сократить потери ^{213}Bi из-за распада.

1.4. Конъюгация Th с антителом Nimotuzumab

Принцип двухколоночного генератора может быть использован и для пары $^{230}\text{U}/^{226}\text{Th}$. ^{230}U образуется в результате распада ^{230}Pa – побочного продукта облучения тория протонами. Продолжили работы по получению радиоиммуноконъюгата, радиоактивно меченного торием, с использованием антитела Nimotuzumab.

Nimotuzumab представляет собой гуманизированное моноклональное антитело, которое связывается с внеклеточным доменом рецептора эпидермального фактора роста EGFR.

Были использованы две разные бифункциональные хелатирующие группы тиоцианаты ДТРА и ДОТА–и два разных метода мечения радиоактивным изотопом (Пост-конъюгатный подход и Пре-конъюгатный подход), поскольку мечение ДОТА требует нагревания, в отличие от ДТРА, что может повлиять на стабильность антитела.

Согласно литературным данным [19] фрагменты ДТРА могут быть эффективно связаны с нимотузумабом с использованием молярного соотношения (МС) нимотузумаб:БФХ = 1:25, а конечное количество хелатных групп (ХГ) на антитело варьируется в диапазоне 7-13, что достаточно для радиоактивного мечения иммуноконъюгата с высоким выходом, при этом отсутствует потеря иммунореактивности антител. Примечательно, что более высокий молярный избыток бифункциональной группы может приводить к увеличению количества ХГ на молекулу антитела, но тем самым может вызывать ухудшение аффинности иммуноглобулина к антигену, как описано другими авторами [19,20]. В наших экспериментах мы наблюдали ту же тенденцию для конъюгации ДТРА (таблица 1.3): чем выше МС, тем выше загрузка антитела ХГ. Количество

хелатных групп (ХГ) в молекуле антитела рассчитывали с учетом номинального молярного соотношения (МС) по следующему выражению:

$$XГ = \frac{Start}{Start+Front} \cdot MC \quad (1)$$

где $XГ$ – количество хелатных групп, MC – молярное соотношение, $Start$ – граница начала хроматографии.

Таблица 1.3 – Количество хелатирующих групп (ХГ), связанных с антителом

Кинетика конъюгации					
Nimotuzumab:p-SCN-Bn-DTPA	групп ДТРА на молекулу антитела				
	1 ч	2 ч	3 ч	4 ч	24 ч
1:25	9,16±0,45	9,21±0,25	10,65±0,45	11,57±0,7	12,02±0,47
1:50	10,3±0,36	11,34±0,35	17,59±0,66	18,4±0,69	18,7±0,43

Увеличение времени инкубации не привело к заметным изменениям количества связанных БФХ с антителом в случае МС=1:25 (таблица 1.3). Кроме того, более короткое время реакции снижает риск загрязнения образца и уменьшает продолжительность использования чистой зоны, что экономически выгодно для клинического использования. По этим причинам было принято решение проводить конъюгацию нимотузумаба в течение 1 часа инкубации при комнатной температуре при соотношении МС нимотузумаб:БФХ = 1:25. Дальнейшие обсуждаемые эксперименты проводились с иммуноконъюгатами, полученными в этих условиях.

Антитело конъюгировали по вышеописанной методике и после процесса очистки на колонке PD-10 собирали фракции по 0,5 мл. Содержание конъюгата ДТРА-Nimotuzumab измеряли с помощью УФ-спектрофотометра в каждой фракции, получая кривую элюирования (рисунок 1.10). На основании полученных результатов в дальнейшем собирали очищенные фракции.

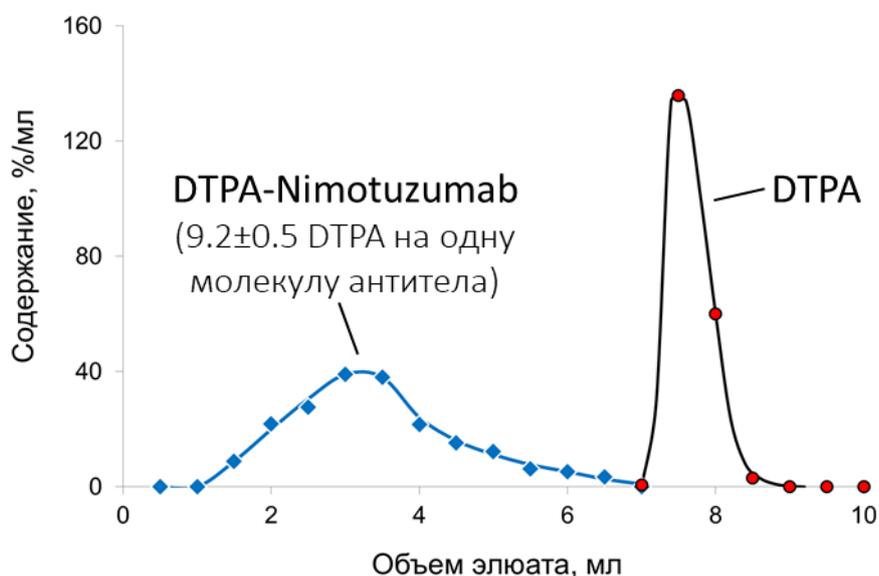


Рисунок 1.10 – Кривая элюирования иммуноконъюгата с колонки PD-10

Контроль качества полученного иммуноконъюгата осуществляли посредством ВЭЖХ. Было показано, что время удерживания радиоиммуноконъюгата составляет примерно 7,5 мин, тогда как неконъюгированный БФХ p-SCN-Bn-DTPA появляется примерно через 10,2 мин (рисунок 1.11). Анализы свежечищенной фракции радиоиммуноконъюгата показали наличие одного единственного пика примерно через 7,5 минут без значительных пиков активности в других местах. Этот результат указывает на то, что используемое молярное соотношение и время конъюгации позволяли получить иммуноконъюгат без образования агрегатов с высокой молекулярной массой, которые могли бы появиться при более длительном проведении реакции конъюгации.

Перед проведением соответствующих спектрофотометрических измерений к каждой пробе добавляли реактив Брэдфорда и инкубировали в течение 60 мин при комнатной температуре. Затем измеряли оптическую плотность и устанавливали концентрацию иммуноконъюгата $2,13 \pm 0,48$ мг/мл.

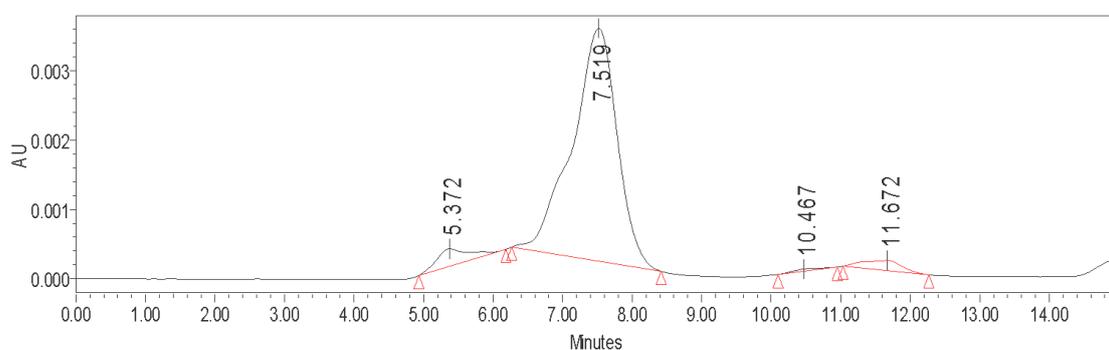


Рисунок 1.11 – ВЭЖХ иммуноконъюгата Nimotuzumab-DTPA

Проведено определение условий радиоактивного мечения нимотузумаба конъюгированного с торием.

Насколько нам известно, среди опубликованных данных наиболее успешное мечение иммуноконъюгатов радиоизотопом тория достигло 17% [21,22]. Вот почему Th-меченые конъюгаты всегда требуют очистки от несвязавшегося катиона с помощью эксклюзионной хроматографии [21-25]. В наших экспериментах мы использовали два метода с пре- и постконъюгатным подходами, и, наконец, оба иммуноконъюгата: с DTPA и с DOTA – дали эффективность 45-50%, что является многообещающим результатом с учетом литературных данных. Однако следует обсудить особенности каждой процедуры.

Вначале мы оценили радиоактивное мечение исходных БФХ. Высокие значения радиохимического выхода $>90\%$ были получены с p-SCN-Bn-DTPA (Th:БФХ=1:100), тогда как для p-SCN-Bn-DOTA эффективность мечения максимально достигала 86% (Th:БФХ. =1:5000, 90°C). Как и следовало ожидать, температура влияет только на мечение p-SCN-Bn-DOTA. Очевидно, это связано с гораздо более высокой сложностью депротонирования жесткого

макроциклического лиганда по сравнению с гибкой полиаминной цепью ДТРА. Тем не менее, хелатирование Th^{4+} с помощью ДТРА после конъюгации и конъюгации предварительно меченой DOTA приводило к одинаковому значению выхода радиоактивного мечения иммуноконъюгата.

С учетом постконъюгатного мечения через ДТРА, связывание ДТРА-нимотузаб с радионуклидом проводили при МС Th:конъюгат = 1:100, что, с учетом 9 молекул ДТРА на молекулу антитела (таблица 1.3), соответствует Th:ДТРА=1:900, что намного выше, чем необходимо для >90% радиоактивного мечения. Этот факт показывает, что более 80% конъюгированных групп ДТРА не способны к хелатированию. Вероятно, эти группы экранированы от катиона молекулой антитела.

С другой стороны, при реакции между предварительно меченым комплексом Th-p-SCN-Bn-DOTA и нимотузабом конъюгация происходит с выходом 50%, что приводит к такому же значению радиохимического выхода конечного меченного конъюгата антитела.

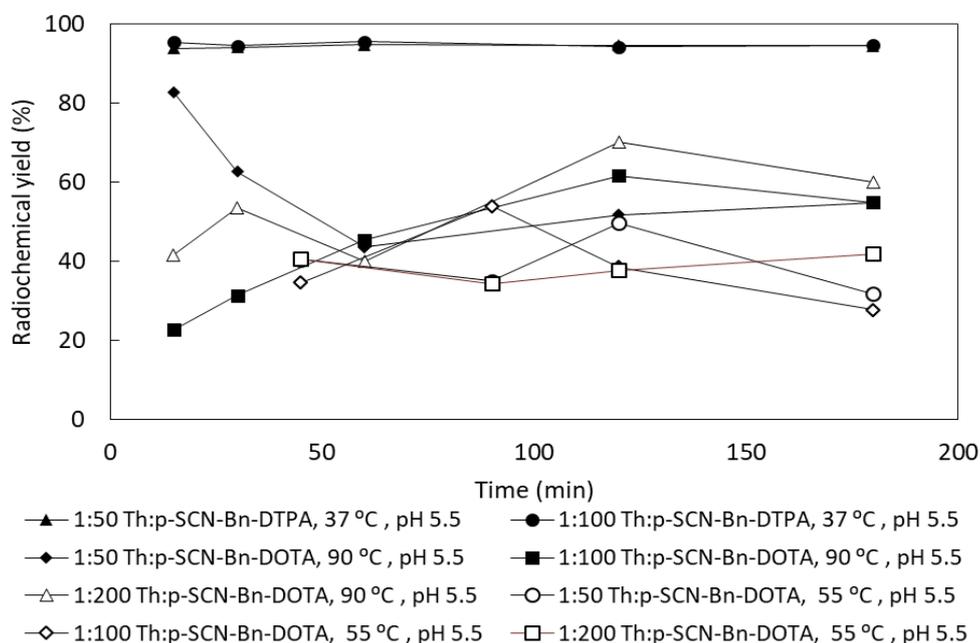
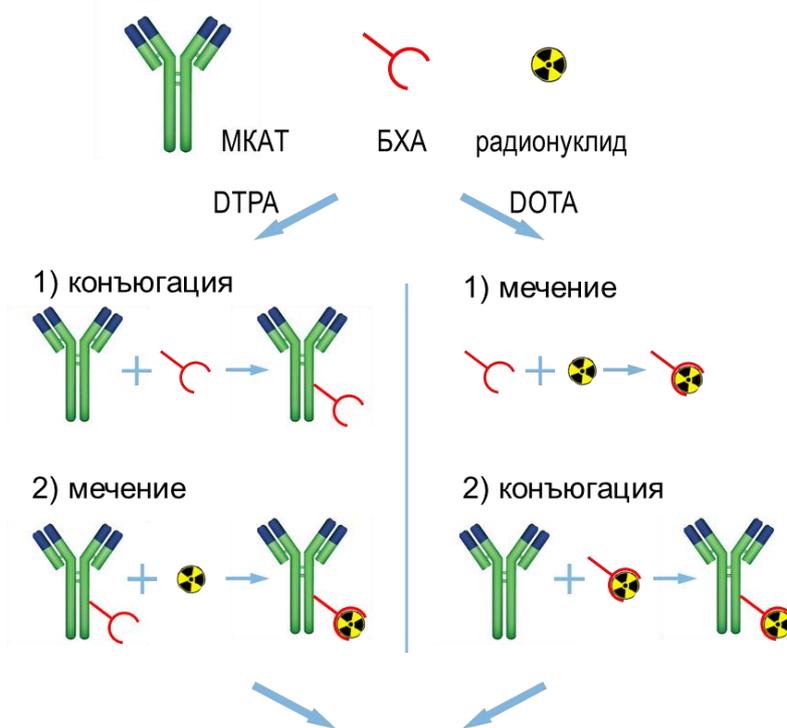


Рисунок 1.12 – Выход радиоактивного мечения в зависимости от времени реакции между БФХ и $^{234,232}\text{Th}$ при различных молярных соотношениях (Th:БФХ) и температуре реакции

Определяли количество бифункциональных групп, связанных с антителом в течение 24 часов при двух различных молярных соотношениях при разном времени инкубации. Получили оптимальные условия для ДТРА: 1 час конъюгации и молярное соотношение Nimotumab:БФХ 1:25. Аналогичные значения были получены для DOTA в этих условиях. Поскольку реакцию необходимо остановить через 1 час конъюгации, для этой цели использовали молекулярно-эксклюзионную хроматографию. С учетом предыдущих результатов был предложен метод конъюгации, состоящий из трех основных этапов: получение конъюгата, его мечения и очистки (рисунок 1.13).

Получение меченого биоконъюгата



Очистка гель-фильтрацией (Sephadex)

Рисунок 1.13 – Два основных подхода к получению меченого биоконъюгата (радиоиммуноконъюгата): пост-конъюгатный (DTPA) и пре-конъюгатный (DOTA)

В случае DTPA вначале получали биоконъюгат, затем проводили мечение и очистку на колонке Sephadex. Это так называемый пост-конъюгатный подход. В случае DOTA сначала получали комплекс Th с DOTA при 90 °С, а затем осуществляли его конъюгацию при 37 °С (или комнатной температуре) аналогично конъюгату DTPA. Очистку в таком подходе осуществляли также на эксклюзионной колонке. Это Пре-конъюгатный подход.

2. Радиационная стойкость экстракционно-хроматографических сорбентов DGA resin, TRU resin, Sr resin, используемых для получения ^{225}Ac и других α -излучающих радионуклидов

Целью данной работы является разработка и масштабирование эффективной технологии радиохимического выделения актиния-225 медицинского качества из облученных ториевых мишеней. В этой технологии используется метод экстракционной хроматографии. Экстракционная хроматография получила широкое распространение для выделения радионуклидов из различных типов проб. Метод основан на использовании сорбентов, состоящих из полимерной органической или неорганической подложки, на которой за счет адгезивных сил удерживается органический экстрагент, не смываемый подвижной водной фазой. Использование таких сорбентов позволяет совместить селективность жидкостной экстракции с простотой операций колоночной хроматографии.

При выделении радионуклидов из облученного материала, или их использовании в медицинских генераторах, важной характеристикой сорбента является его радиационная стойкость. Многие экстракционно-хроматографические сорбенты разработаны недавно, и в литературе отсутствуют данные по их поведению в условиях высокой дозовой нагрузки. Таким образом, важной задачей является исследование радиационной стойкости ряда сорбентов под действием ионизирующего излучения.

Исследовали экстракционно-хроматографические сорбенты, производимые фирмой TrisKem Int. - DGA resin, TRU resin, Sr resin. Они были выбраны поскольку предполагается их использование для разделения высокоактивных продуктов облучения тория протонами средних энергий. Так, ранее в ИЯИ РАН была разработана и запатентована методика выделения и очистки медицинского ^{225}Ac с использованием сорбентов DGA resin и TRU resin, а также ^{223}Ra и использованием сорбента Sr resin.

Облучение проводили в ИФХЭ РАН на ускорителе электронов УЭЛВ-10-10-С-70 с $E_e = 10 \pm 0,5$ МэВ. Каждый сорбент ($m = 1-2$ г) облучали в растворе в стеклянном флаконе объемом 20 мл импульсами с дозовой нагрузкой по 7-15 кГр, общая поглощенная доза составила от 300 до 2000 кГр (точность определения поглощенной дозы $\pm 10\%$), также один образец оставляли необлученным в растворе кислоты на два месяца (образец сравнения). С этими образцами проводили эксперименты «в статике», контролируя методом радиоактивных индикаторов изменения коэффициентов удерживания (k'), которые рассчитывали по формулам (2) и (3), и общей ёмкости, рассчитываемой по формуле (4), в результате облучения.

$$D_m = \frac{A_0 - A_s}{A_s} \cdot \frac{V}{m_s} \quad (2)$$

где D_m – массовый коэффициент распределения, мл/мг, A_0 – активность исходного раствора, A_s – активность раствора после сорбции, V – объем раствора, в котором измеряли активность, m – масса сорбента.

$$k' = Dv \cdot \frac{V_s}{V_m} \quad (3)$$

где k' – коэффициент удерживания, число свободных колоночных объемов, v_s – объем закрепленной фазы, v_m – объем подвижной фазы, D_v – объемный коэффициент распределения.

$$SC = \frac{A_0 - A_s}{A_0} \cdot \frac{m_R}{m_s} \quad (4)$$

где SC – общая обменная ёмкость, мг/г (сорбента), m_R – масса сорбата, содержащая радиоизотопную метку, в исходном растворе.

Сорбенты DGA resin, TRU resin и Sr resin также облучали в колонках (объем сорбента 2 мл, диаметр колонки 8 мм). Облученные сорбенты с общей поглощенной дозой 1250 кГр сравнивали «в динамике» (имитация колоночного разделения) с необлученными сорбентами, сопоставляя кривые элюирования. Измерения радиоактивности проводили методом гамма-спектрометрии на Ge-детекторе (HPGe) GR3818 (Canberra Ind.).

Условия облучения выбирали, исходя из условий применения сорбентов для выделения продуктов облучения тория протонами (таблица 2.1).

Таблица 2.1 – Условия облучения экстракционно-хроматографических материалов

Сорбент	В каком растворе облучали	Изменение массы (2 МГр)	Измерение k' (D_w)		Измерение ёмкости (SC)	
			Радионуклид	Среда	Радионуклид	Среда
DGA resin	5 М HNO ₃	-18,2 %	²⁴³ Am	1 М HNO ₃	[⁸⁸ Y]Y	5 М HNO ₃
Sr resin	3 М HClO ₄	+ 12,1 %	⁸⁵ Sr	3 М HClO ₄	[⁸⁵ Sr]Sr	3 М HClO ₄
TRU resin	3 М HNO ₃	-19,3 %	²⁴³ Am	3 М HNO ₃	[⁸⁸ Y]Y	3 М HNO ₃

Сорбент DGA resin представляет собой экстрагент N,N,N',N'-тетра-н-октилдигликольамид, нанесенный на инертную подложку Amberlite XAD-7. Структура экстрагента показана на рисунке 2.1. Относительное изменение коэффициента удерживания составило 69 ± 14 % при облучении до 1500 кГр (рисунок 2.2). Общая обменная ёмкость данного сорбента изменяется не так значительно, уменьшаясь на 36 ± 2 % в этих условиях (рисунок 2.2). При этом наблюдается линейная деградация сорбента, что позволяет предсказывать его свойства в зависимости от полученной дозы ионизирующего излучения.

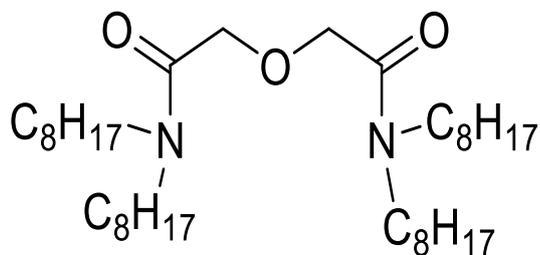


Рисунок 2.1 – Структура N,N,N',N'-тетра-н-октилдигликольамида (экстрагент DGA resin)

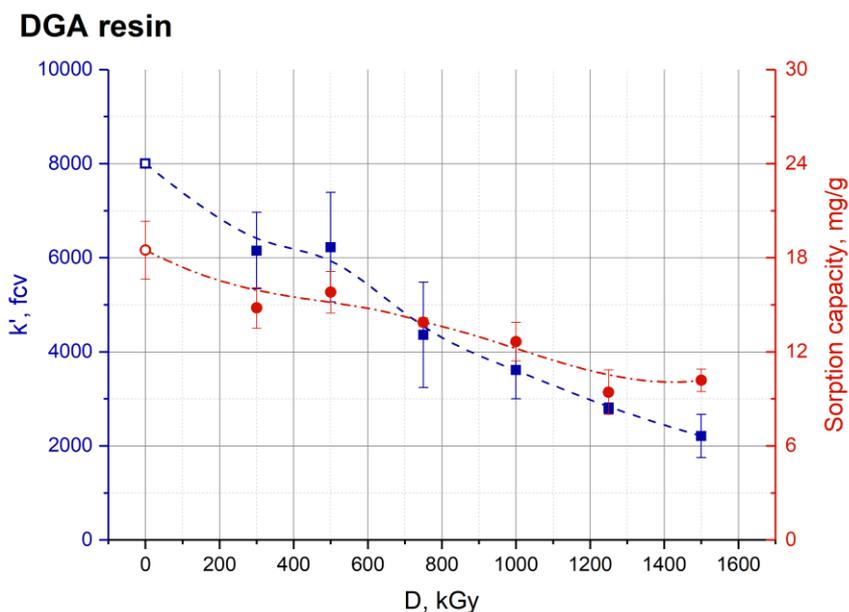


Рисунок 2.2 – Зависимость коэффициентов удерживания Am^{3+} и общей сорбционной ёмкости по Y^{3+} для DGA resin от поглощенной дозы

На рисунке 2.3 показаны кривые элюирования Ce и La растворами азотной кислоты с колонки DGA resin в зависимости от поглощенной дозы. Видно, что в результате деструкции происходит сужение хроматографических пиков, они сдвигаются влево, т.е. динамические коэффициенты удерживания ожидаемо снижаются. Режим сорбции и десорбции Ce и La в данном эксперименте имитирует стадию отделения актиния и лантанидов от других продуктов облучения тория протонами средних энергий. Согласно разработанному в ИЯИ РАН регламенту для этого проводят сорбцию As, La и Ce из 4M HNO₃, затем колонку промывают кислотой, и десорбируют As, La и Ce разбавленным раствором кислоты. Из полученных результатов можно сделать вывод, что при облучении сорбента до 1250 кГр достаточное для проведения разделения удерживание лантанидов сохраняется, хотя и наблюдается снижение разрешения при их десорбции.

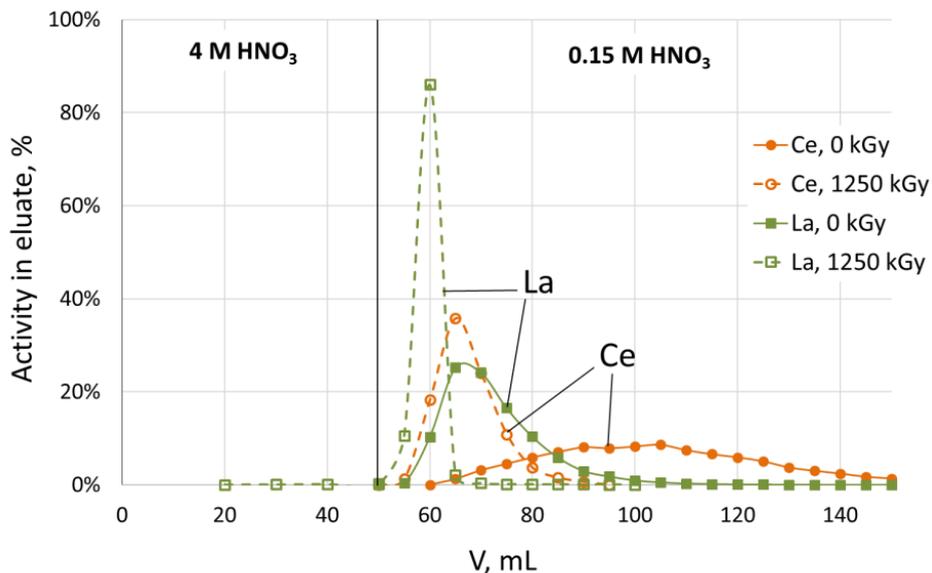


Рисунок 2.3 – Кривые элюирования Ce и La растворами азотной кислоты с колонки DGA resin в зависимости от поглощенной дозы

Сорбент Sr resin представляет собой экстрагент 4,4'(5')-ди-*t*-бицикло-гексано-18-краун-6 эфир, нанесенный на инертную подложку Amberlite XAD-7. Структура экстрагента показана на рисунке 2.4. Относительное изменение коэффициента удерживания составило $56,4 \pm 10 \%$ при облучении до 1500 кГр (рисунок 2.5). Общая обменная емкость данного сорбента изменяется аналогичным образом, уменьшаясь на $60,8 \pm 7 \%$ в этих условиях (рисунок 2.5). При этом в области доз излучения до 300 кГр наблюдается плато, в рамках погрешности свойства сорбента не изменяются с ростом дозы, а линейная деградация сорбента наблюдается при дозах свыше 300 кГр.

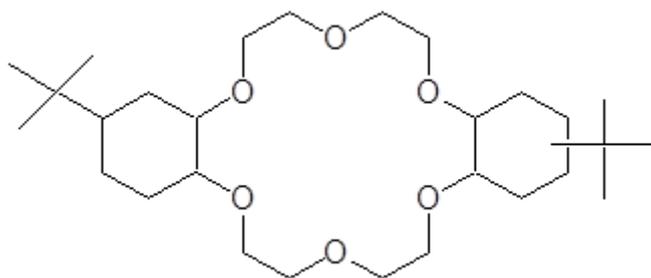


Рисунок 2.4 – Структура 4,4'(5')-ди-*t*-бицикло-гексано-18-краун-6 эфира (экстрагент Sr resin)

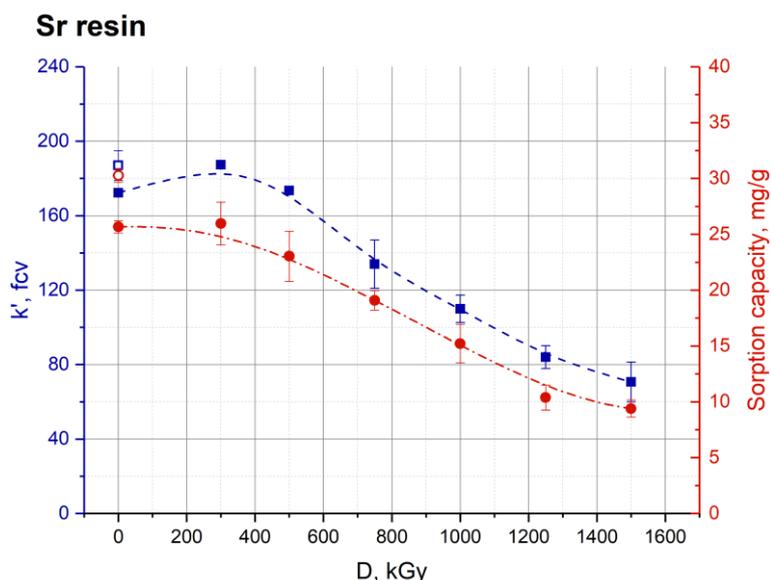


Рисунок 2.5 – Зависимость коэффициентов удерживания Sr^{2+} и общей сорбционной ёмкости по Sr^{2+} для Sr resin от поглощенной дозы

На рисунке 2.6 показаны кривые элюирования Sr растворами хлорной и азотной кислот с колонки Sr resin в зависимости от поглощенной дозы. Видно, что в результате деструкции происходит сужение хроматографического пика, он сдвигается влево, т.е. динамические коэффициенту удерживания ожидаемо снижаются. Режим сорбции и десорбции ^{85}Sr в данном эксперименте имитирует стадию отделения его химического аналога ^{223}Ra от других продуктов облучения тория протонами средних энергий. Согласно разработанной в ИЯИ РАН процедуре для этого проводят сорбцию ^{223}Ra из 4М HClO_4 , затем колонку промывают кислотой, и десорбируют Ac, La и Ce 1,5 М раствором азотной кислоты. Из полученных результатов можно сделать вывод, что при облучении сорбента до 1250 кГр наблюдается проскок целевого радионуклида около 10% от его активности.

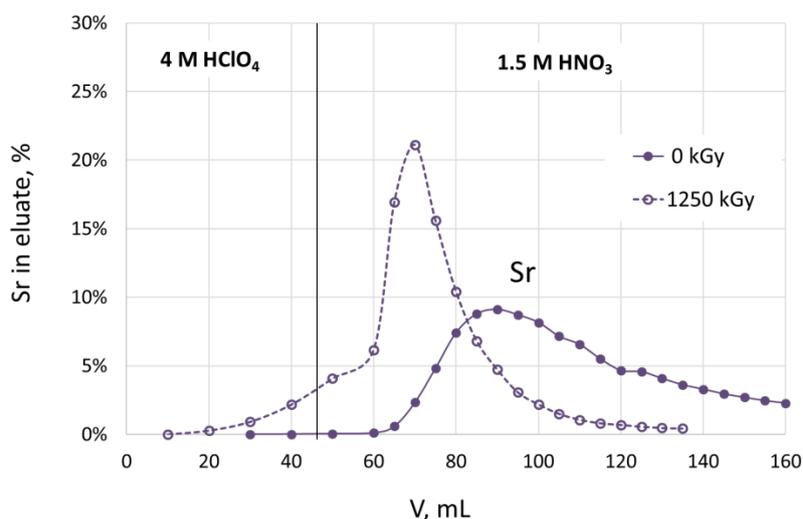


Рисунок 2.6 – Кривые элюирования Sr растворами хлорной и азотной кислот с колонки Sr resin в зависимости от поглощенной дозы

Сорбент TRU resin представляет собой экстрагент октилфенил-N,N-ди-изобутилкарбамоилметилфосфиноксид в смеси с трибутилфосфатом, нанесенный на инертную подложку Amberlite XAD-7. Структура экстрагента показана на рисунке 2.7. Относительное изменение коэффициента удерживания составило $89,6 \pm 7,4$ % при облучении до 2000 кГр (рисунок 2.8). Общая обменная емкость данного сорбента изменяется аналогичным образом, уменьшаясь на $83,3 \pm 4,2$ % в этих условиях (рисунок 2.8). При этом наблюдается линейная деградация сорбента.

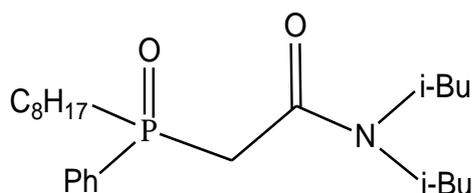


Рисунок 2.7 – Структура октилфенил-N,N-ди-изобутилкарбамоилметилфосфиноксида (экстрагент TRU resin)

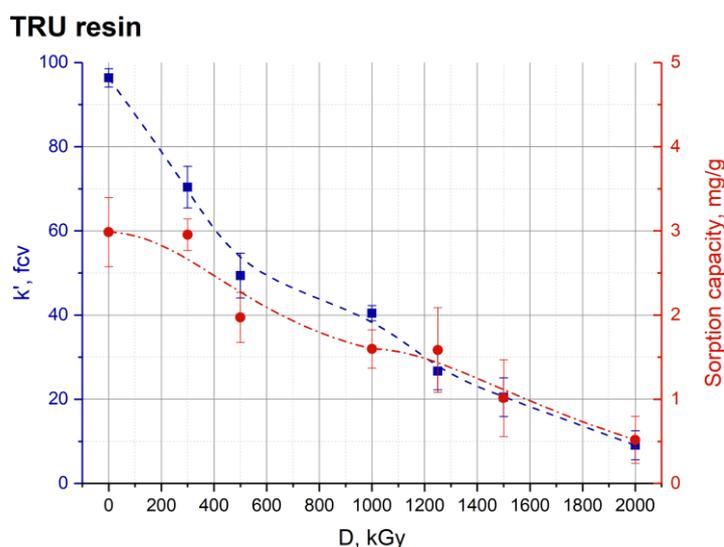


Рисунок 2.8 – Зависимость коэффициентов удерживания Am^{3+} и общей сорбционной ёмкости по Y^{3+} для TRU resin от поглощенной дозы

На рисунке 2.9 показаны кривые элюирования Ce и La раствором азотной кислоты с колонки TRU resin в зависимости от поглощенной дозы. Видно, что в результате деструкции происходит сужение хроматографических пиков, они сдвигаются влево, т.е. динамические коэффициенты удерживания ожидаемо снижаются. Режим сорбции и десорбции Ce и La в данном эксперименте имитирует стадию разделения актиния и лантанидов. Согласно разработанному в ИЯИ РАН регламенту для этого проводят сорбцию As, La и Ce из 3 М HNO_3 , а затем колонку промывают 3 М HNO_3 , в результате чего происходит последовательная десорбция десорбируют As, La и Ce. Из полученных результатов можно сделать вывод, что при облучении сорбента до

1250 кГр селективность колоночного разделения актиния и лантанидов полностью теряется, и сорбент становится для этого непригоден.

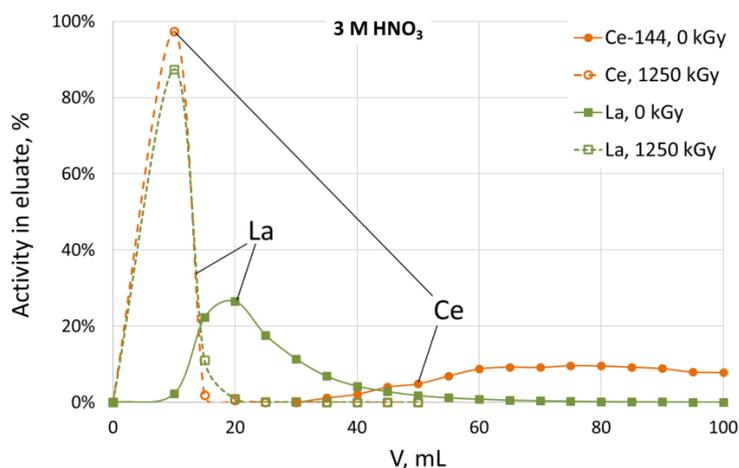


Рисунок 2.9 – Кривые элюирования Ce и La раствором азотной кислоты с колонки TRU resin в зависимости от поглощенной дозы

Таким образом, сорбенты в результате облучения с общей поглощенной дозой 1,5-2 МГр теряют от 50 до 90 % величины коэффициента удерживания, и от 40 до 80% общей обменной ёмкости. По относительной стойкости в указанных условиях их можно расположить следующим образом (от более стойкому к менее, с учетом полученных в предыдущий отчетный период результатов): AG 50x8 – Ac resin – UTEVA resin – Sr resin – DGA resin – TRU resin.

В результате облучения с общей поглощенной дозой 1,25 МГр из сорбентов Sr resin, DGA resin, TRU resin только лишь DGA resin сохранил свою эффективность для разделения продуктов облучения тория. Результаты настоящей работы актуальны при использовании рассмотренных сорбентов в условиях радиационного воздействия, характеризующегося высокой мощностью дозы, и позволяют оценивать радиационные эффекты на этапе планирования технологии.

3. Усовершенствование способа получения ^{225}Ac и других α -излучающих радионуклидов: выделение ^{230}Pa из облученного тория жидкостной и твердофазной экстракцией

Цель данного исследования — предложить технологически адаптируемый подход к селективному выделению ^{230}Pa из облученной протонами мишени природного тория, не изменяя разработанного ранее метода получения ^{225}Ac [26]. При извлечении протактиния как из природных образцов, так и из облученных материалов жидкость-жидкостная экстракция (ЖЖЭ) является универсальным методом и может быть использована на всех стадиях концентрирования, а также для финальной доочистки протактиния.

Протактиний легко образует анионные комплексы в растворах кислот, поэтому его можно экстрагировать кислородсодержащими растворителями, способными присоединять протоны в растворах минеральных кислот. В органическую фазу переходят соединения, состоящие из анионного комплекса протактиния и катиона оксониевого типа, образованные экстрагентом. Поскольку протактиний склонен к образованию прочных хлоридных комплексов, солянокислые растворы Pa более устойчивы к гидролизу, а эффективность экстракции из солянокислых растворов обычно выше, чем из азотнокислых.

В рамках данной работы исследовано поведение протактиния при ЖЖЭ растворами 1-октанола и аликвата 336 (хлорида трикаприлметиламмония) в углеводородах из соляно- и азотнокислых водных растворов в широком диапазоне концентраций кислот, а также влияние на экстракцию ионов тория и фторид ионов. Исследована сорбция протактиния на экстракционно-хроматографических материалах на основе 1-октанола и аликвата 336 – сорбентах ТК 400 и TEVA resin в присутствии макроколичеств тория и фторид-ионов.

Аликват 336 извлекает более 98 % протактиния 50 % раствором в толуоле ($V_{\text{орг}} = V_{\text{вод}}$) уже при концентрации соляной или азотной кислоты более 3 М, при этом заметной разницы в эффективности экстракции в этих кислотах не наблюдалось (рисунок 3.1).

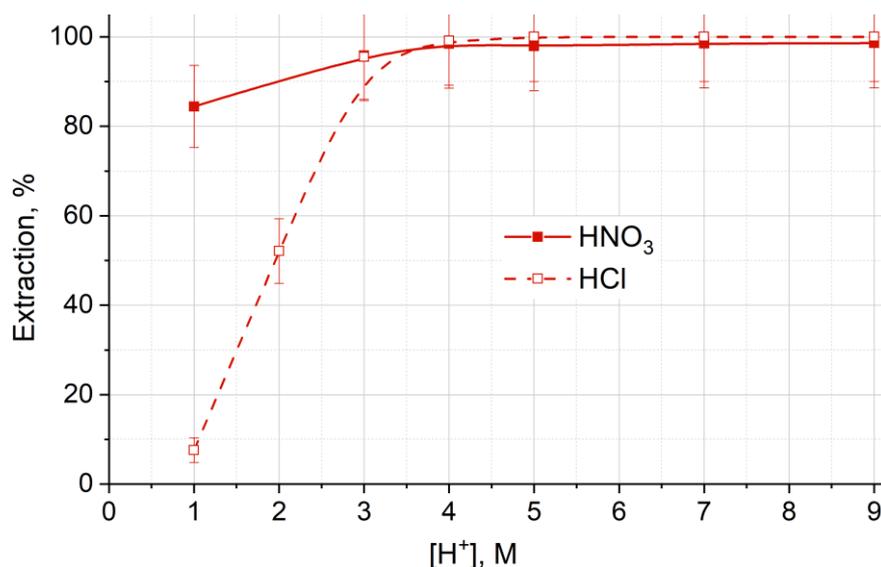


Рисунок 3.1 – Эффективность экстракции Pa раствором аликвата 336 в толуоле (50% аликвата : 50% толуола) в зависимости от концентрации минеральных кислот в водной фазе

Установлено, что увеличение концентрации тория в азотнокислом растворе значительно снижает экстрагируемость Pa (рисунок 3.2А), но заметно не влияет на извлекаемость его из солянокислого раствора (рисунок 3.2Б). Таким образом, использовать данный экстрагент для извлечения ²³⁰Pa из облученной ториевой мишени без изменения методики выделения ²²⁵Ac становится нецелесообразным. Однако очевидно, что он может быть перспективным при извлечении ²³⁰Pa из мишени природного тория, облученной на циклотроне протонами с энергией 30-40 МэВ.

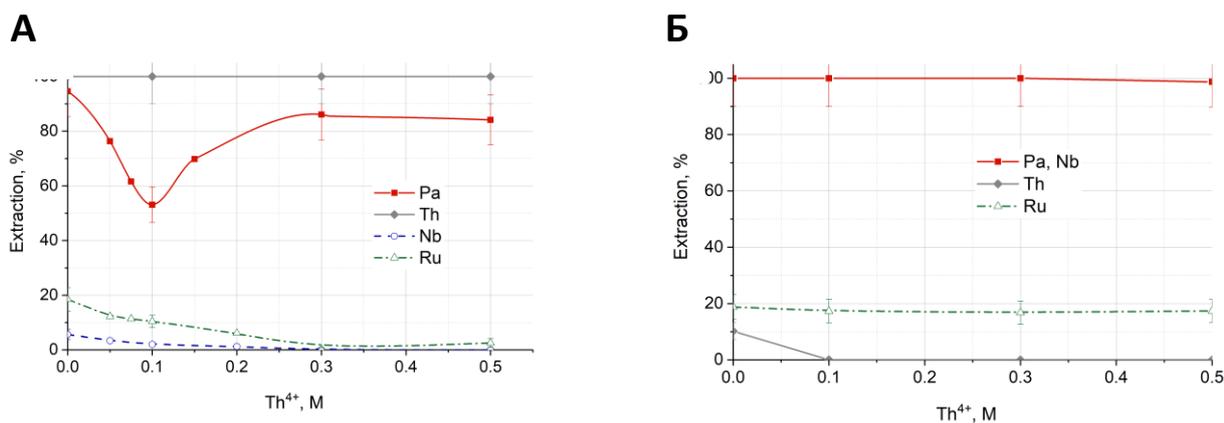


Рисунок 3.2 – Эффективность экстракции Pa раствором аликвата 336 в толуоле (30% аликвата + 70% толуола) в зависимости от концентрации тория в водной фазе из раствора 7 М HNO₃ (А) и 7 М HCl (Б)

Для определения оптимального соотношения в органической фазе компонентов аликват336/толуол изучили зависимость эффективности извлечения Pa, Nb и Ru от концентрации экстрагента аликват 336 в органической фазе (рисунок 3.3). Из рисунка 3.3 видно, что при концентрации экстрагента более 30% наблюдается количественное извлечение протактиния.

Анализ наклона в координатах $\log D - \log[\text{аликват}]$ позволяет определить кажущуюся стехиометрию процесса. В данном случае наклон равен $2,02 \pm 0,03$, то есть можно предположить, что взаимодействие экстрагированных нитратных комплексов Pa(V) с катионами четвертичного амина происходит в соотношении 1:2.

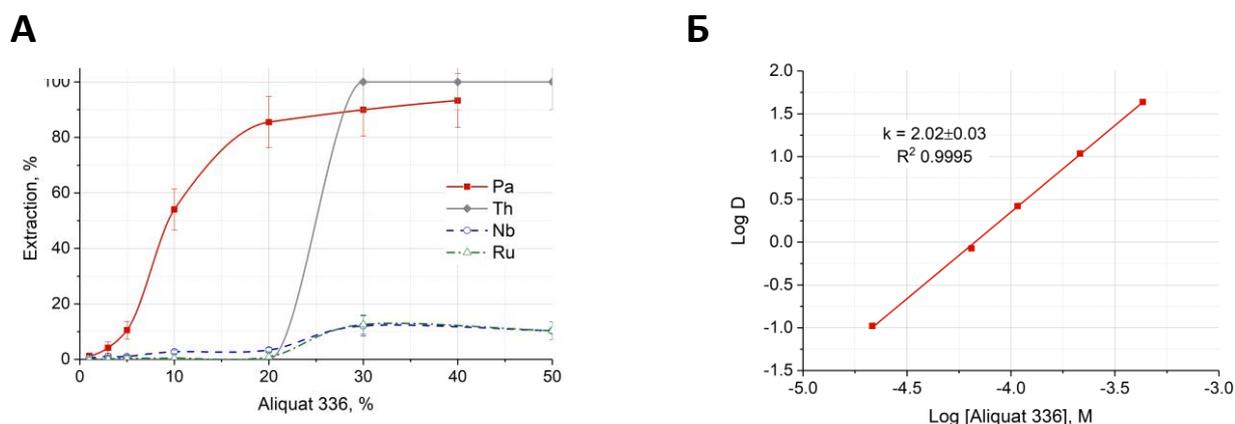


Рисунок 3.3 – Эффективность экстракции Pa раствором аликвата 336 в толуоле в зависимости от концентрации экстрагента в органической фазе из раствора 7 М HNO_3

По литературным данным [27] алифатические спирты обладают высокой селективностью по извлечению Pa. Ранее нами была исследована экстракция Pa 1-октанолом, который уже апробирован в литературе для отделения Pa с помощью экстракционной хроматографии (сорбент ТК400, Triskem Int.). Полученные ранее данные были дополнены зависимостью экстракции Pa 1-октанолом (1:1 в додекане) от концентрации азотной и соляной кислот в водной фазе в присутствии макроколичеств тория (рисунок 3.4).

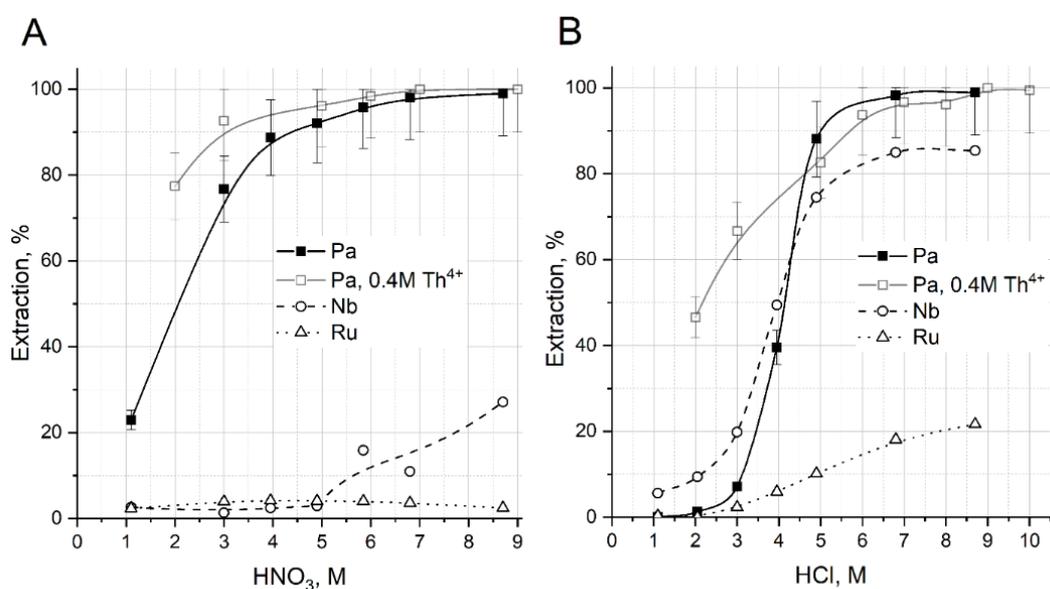


Рисунок 3.4 – Экстракция Pa, Nb и Ru 1-октанолом (1:1 в додекане) в зависимости от концентрации кислоты в водной фазе: А – для растворов азотной кислоты; (В) для растворов соляной кислоты. Результаты экстракции Pa в присутствии 0,4 М Th^{4+} в водной фазе показаны серой кривой

Видно, что эффективность извлечения протаكتиния превышает 90% для обеих минеральных кислот при их концентрации в водной фазе более 5 М. Эти результаты хорошо согласуются с литературными данными для 1-октанола [27], 1-этилгексанола [27], 2,4-диметил-3-гептанола [28] и 2,6-диметил-4-гептанола [27,29]. Присутствие макроколичеств тория (0,4 М) не снижает эффективности экстракции Ра в сильнокислой области (рисунок 3.4). Извлечение заметно выше в присутствии тория в области низкой концентрации кислоты. Молекула нитрата/хлорида тория диссоциирует с образованием 4 анионов, поэтому концентрация ионов нитрата и хлорида в присутствии 0,4 М тория достигает 1,6 М. Чем выше концентрация противоиона, тем выше эффективность экстракции, а чем ниже концентрация кислоты, тем заметнее этот эффект высаливания. В работе [27] было показано, что экстракционная зависимость Ра для 2,6-диметил-4-гептанола от концентрации противоиона в координатах $\log D - \log [An^-]$ имеет наклон 5,5-5,7 для 1-4 М HCl и 1,9-2,1 для 1-4 М HNO₃.

Зависимость извлечения двух других продуктов облучения тория, Nb и Ru, от концентрации кислоты также представлена на рисунке 3.4. Видно, что эффективность их извлечения из азотнокислых растворов заметно уступает солянокислым, из 7 М HNO₃ в органическую фазу переходит менее 15 % Nb и 5 % Ru. В этих условиях Sb полностью остается в водной фазе. Можно сделать вывод, что растворы азотной кислоты позволяют получить более чистую фракцию ²³⁰Ра. Это коррелирует с тем, что процедура выделения ²²⁵Ac включает растворение мишени в азотной кислоте, поэтому в дальнейшем в качестве водной фазы для ЖЖЭ Ра исследовали только растворы азотной кислоты.

Изучение кинетики экстракции Ра раствором 1-октанола в додекане (1:1) показало, что процесс экстракции протекает быстро и равновесие в системе устанавливается менее чем за 1 мин.

Зависимость эффективности извлечения Ра, Nb и Ru от концентрации экстрагента в органической фазе представлена на рисунке 3.5. Анализ наклона в координатах $\log D - \log [1\text{-октанол}]$ позволяет определить кажущуюся стехиометрию процесса. Наклон составляет $1,51 \pm 0,06$, что хорошо согласуется с литературными данными. А именно, Найт сообщил, что для извлечения Ра из 6 М HCl (остальные условия аналогичны) наклон составляет $1,58 \pm 0,08$ [27]. Таким образом, можно предположить, что протактиний экстрагируется в виде одноосновного комплекса общей формулы $HPa(OH)_m(NO_3)_n \cdot 1-2(1\text{-октанол})$, где $m + n = 6$, $n \geq 1$.

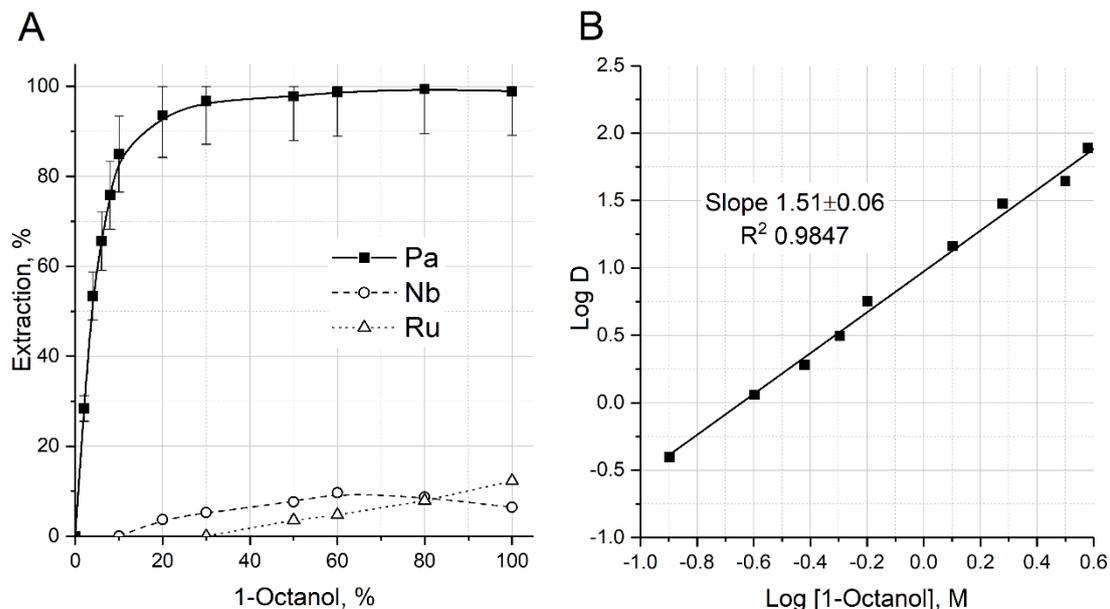


Рисунок 3.5 – (А) – экстракция Pa, Nb и Ru 1-октанолом (в додекане) из 7 М HNO₃ в зависимости от концентрации 1-октанола в органической фазе; (В) График коэффициентов распределения Pa в зависимости от концентрации 1-октанола в органической фазе в логарифмических координатах

Хорошо известно, что Pa образует прочные комплексы с ионами фтора и оксалата. Это свойство часто используется в химии разделения, для выщелачивания протактиния и его реэкстракции. В частности, с ионами фтора образуется неэкстрагируемый комплекс PaF₇²⁻ [30]. Растворение облученного тория в соляной или азотной кислотах требует добавления плавиковой кислоты для разрушения пленки оксида тория, образующейся на поверхности металла. Разработанная технология получения ²²⁵Ac включает добавление HF до 10⁻² М для растворения тория. Предварительные эксперименты показали, что эта концентрация может снижать эффективность последующего выделения Pa с помощью ЖЖЭ.

Исследовано влияние фторид ионов на экстракцию Pa раствором 1-октанола в додекане из 7М HCl и HNO₃ (рисунок 3.6). Из рисунка видно, что при добавлении плавиковой кислоты до концентрации 10⁻⁴ М или 10⁻³ М к 7 М азотнокислым или солянокислым растворам экстракция протактиния практически не снижается. При более высоких концентрациях фтора извлечение быстро падает до нуля. Хлоридные комплексы Pa прочнее нитратных, поэтому влияние ионов фтора на азотнокислые растворы более выражено. Сравнивая полученные данные с результатами исследования влияния концентрации фторид иона на экстракцию раствором аликвата 336 (рисунок 3.7), можно сделать вывод, что в случае аликвата 336 снижение экстракции Pa наблюдается при более высоких концентрациях фторид ионов, что объясняется более устойчивыми комплексами протактиния с аммонийными основаниями.

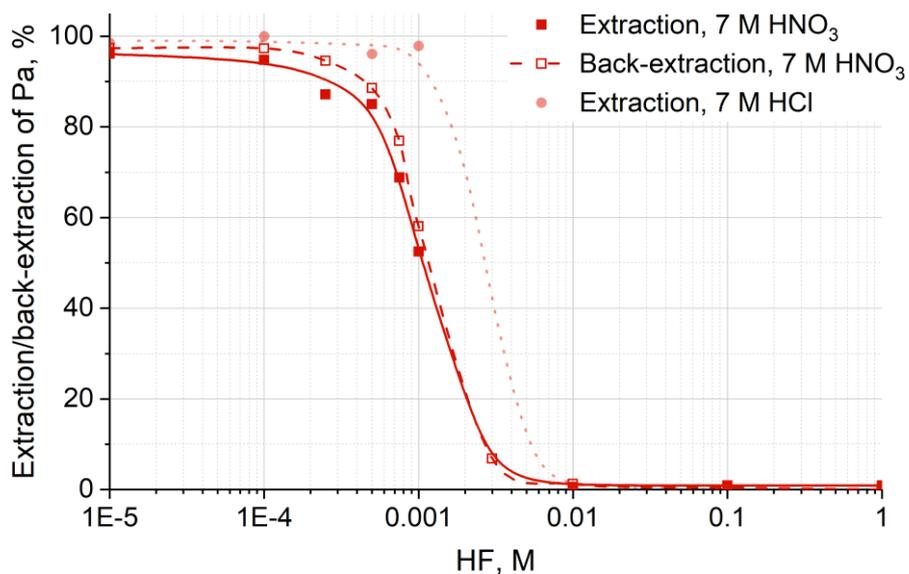


Рисунок 3.6 – Экстракция Pa 1-октанолом (1:1 в додекане) из 7 М азотной и 7 М соляной кислот в зависимости от концентрации HF в водной фазе (сплошные линии). Штриховой линией показана реэкстракция Pa из 1-октанола (1:1 в додекане) в зависимости от концентрации HF в 7 М HNO₃

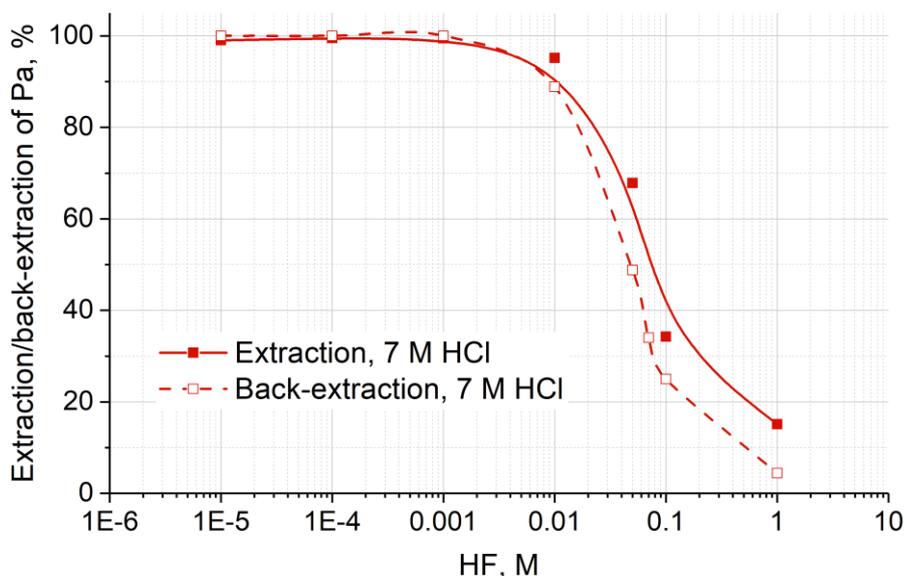


Рисунок 3.7 – Экстракция Pa аликватом 336 (1:1 в толуоле) из 7 М соляной кислоты в зависимости от концентрации HF в водной фазе (сплошные линии). Штриховой линией показана реэкстракция Pa из аликвата 336 (1:1 в толуоле) в зависимости от концентрации HF в 7 М HCl

Для восстановления экстрагируемости Pa в присутствии HF в органическую фазу могут быть добавлены маскирующие агенты. Чаще всего в этих случаях применяют соли алюминия и борную кислоту. Они образуют фторидные комплексы, конкурирующие за F-ионы и разрушающие фторидные комплексы Pa [30,31]. На рисунке 3.8 представлена экстракция Pa раствором 1-октанола в додекане из 7 М HNO₃ с добавлением HF в зависимости от концентрации

маскирующих агентов в водной фазе. Экспериментально определенная растворимость борной кислоты в 7 М HNO_3 не превышает 0,3 М. Видно, что соль алюминия более эффективно связывает ионы фтора, чем борная кислота при той же концентрации. Так, для восстановления экстрагируемости Ра в присутствии 0,01 М HF необходимо не менее 0,25 М Al^{3+} , а борная кислота менее эффективна.

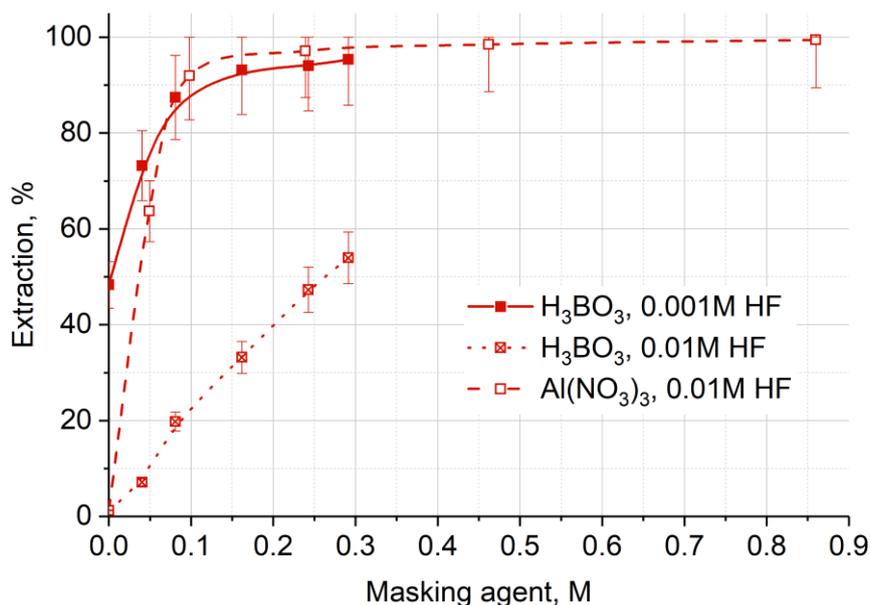


Рисунок 3.8 – Экстракция Ра 1-октанолом (1:1 в додекане) из 7 М азотной кислоты в зависимости от концентрации маскирующих агентов в водной фазе при фиксированном содержании HF

Как уже упоминалось выше, растворы кислот, содержащие ионы фтора, хорошо реэкстрагируют Ра из органических растворов. Зависимость реэкстракции Ра из раствора октанола-1 в додекане от содержания F^- в 7 М HNO_3 представлена на рис. 5 штриховой линией. Видно, что кривые экстракции и реэкстракции имеют вид практически идентичный, что свидетельствует об обратимости процесса. Добавления 0,01 М HF достаточно для количественной реэкстракции Ра в водную фазу. Реэкстракция растворами щавелевой кислоты также эффективна и позволяет количественно перевести Ра в водную фазу, однако дальнейшее удаление щавелевой кислоты может быть проблематичным. Разбавленные растворы соляной или азотной кислот не позволяют извлекать более 80% Ра ($V_{\text{орг}} = V_{\text{вод}}$). Ра в таких растворах крайне неустойчив, склонен к гидролизу и адсорбции на поверхности стеклянной посуды [32].

Было проведено сравнение эффективности экстракции протактиния 1-октанолом и аликватом 336 с коэффициентами распределения на экстракционно хроматографических сорбентах на основе этих экстрагентов ТК 400 и TEVA Resin, соответственно.

Навеску сорбента ТК 400 и TEVA Resin массой 50 мг помещали в пластиковый флакон на 5 мл и добавляли 2 мл раствора, содержащего метку Ра, Nb, Ru в азотной или соляной кислотах

необходимой концентрации. Флаконы помещались на шейкер и перемешивались в течение 3 часов. Затем сорбент отделялся центрифугированием, а из раствора отбиралась аликвота 1 мл в эппендорф и регистрировался ее γ -спектр.

Расчет коэффициента распределения с учетом отношения массы сорбента и объема раствора проводился по следующей формулам (1)-(2).

На рисунке 3.9 представлены коэффициенты удерживания R_a на экстракционно хроматографической смоле TEVA Resin, которые хорошо коррелируют с данными по экстракции аликватом 336 (рисунок 3.2). Так в растворе 7М HCl коэффициенты удерживания R_a более 1000 при концентрации тория в растворе до 0,3М и рисунок 3.2 демонстрирует 100% экстракцию. В растворе 7М азотной кислоты коэффициенты не более 20 и экстракция не превышает 80%.

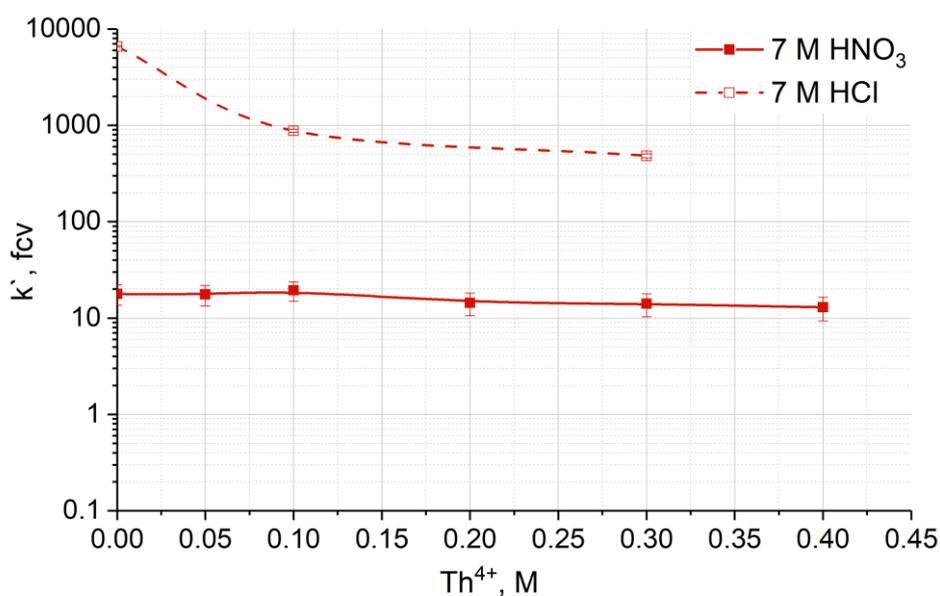


Рисунок 3.9 – Зависимость коэффициентов удерживания R_a на экстракционно хроматографической смоле TEVA Resin из растворов 7М HCl и 7М HNO₃ в зависимости от концентрации тория в растворе

На рисунках 3.10, 3.11 представлены коэффициенты распределения R_a на экстракционно хроматографической смоле ТК 400 в растворах азотной и соляной кислот различных концентраций. Полученные значения также хорошо коррелируют с данными по экстракции октанолом (рисунок 3.4). При концентрациях кислот более 5М коэффициенты распределения позволяют практически количественно извлекать протактиний. Коэффициенты распределения для Nb и Ru существенно выше в соляной кислоте и соответственно их больше экстрагируется 1-октанолом из растворов соляной кислоты по сравнению с азотной.

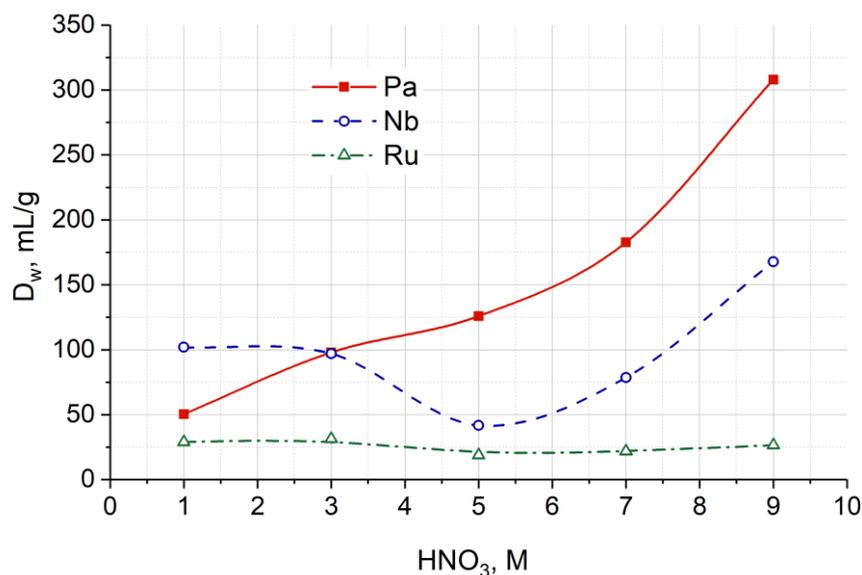


Рисунок 3.10 – Зависимость коэффициентов распределения Pa на экстракционно хроматографической смоле ТК 400 в зависимости от концентрации азотной кислоты

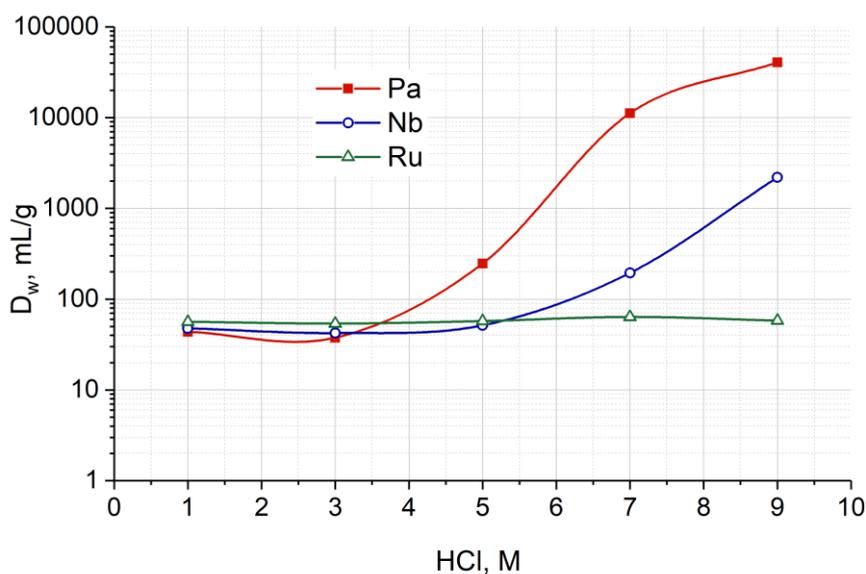


Рисунок 3.11 – Зависимость коэффициентов распределения Pa на экстракционно хроматографической смоле ТК 400 в зависимости от концентрации соляной кислоты

Исходя из полученных результатов по экстракции протактиния, была предложена следующая методика выделения ^{230}Pa . Мишень облученного тория растворяют в 7—8 М азотной кислоте с добавлением HF. Для связывания свободных ионов фтора добавляют соответствующие количества нитрата алюминия в качестве маскирующего агента. Затем Pa экстрагируют раствором 1-октанола в додекане (1:1), предварительно уравновешенным с 7-8 М HNO_3 , а водную фазу далее обрабатывают по установленной схеме получения ^{225}Ac [26]. Из органической фазы Pa реэкстрагируют небольшим объемом соляной кислоты с добавлением 0,01 М HF. ^{230}Pa является промежуточным продуктом для ядерной медицины, поэтому реэкстрагированный

протактиний, стабилизированный в виде фторидного комплекса, в дальнейшем хранится для накопления ^{230}U . ^{230}U легко отделяется хроматографически, например, на смоле TEVA resin [33]. Предлагаемая методика позволяет выделить и сконцентрировать ^{230}Pa из облученной ториевой мишени с выходом не менее 97%. Основными примесями в выделенном ^{230}Pa являются ^{95}Nb (фактор разделения 6-10) и ^{103}Ru (фактор разделения 20-25).

4. Улучшение параметров генератора рубидия-82

В рамках действующего Соглашения от 24 мая 2016 года о партнерстве между ИЯИ РАН и с французской фирмой NAOGEN PHARMA, в 2022 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 $^{85}\text{Sr}/\text{МБк } ^{82}\text{Rb}$ («проскок стронция-85»).

4.1. Разработка метода и технологии изготовления генератора рубидия-82 повышенной производительности и эксплуатационной надежности

4.1.1. Изучение механизма формирования раствора радиодиагностического средства

Химические процессы в колонке генератора рубидия-82 должны обеспечивать образование элюата (радиодиагностического средства) из генератора в виде раствора с нейтральным $\text{pH} = 6-7$. Формирование раствора с таким pH происходит в результате поверхностного контакта элюента (0,9% NaCl) с сорбентом, основой которого является гидратированный диоксид олова(IV) (ГДО).

Изучены химические процессы, протекающие на границе раздела фаз при приготовлении сорбента из гидратированного диоксида олова(IV) (ГДО) в H^+ -форме (ГДО- H^+) согласно разработанной в ИЯИ РАН методике, а также при его эксплуатации в составе генератора рубидия-82. Установлено, что на первом этапе приготовления сорбента в результате обработки ГДО слабощелочными растворами образуется соединение, относящееся к гексагидроксидантатам (ГГС) и являющееся донором гидроксильных ионов, которые образуются при контакте ГГС с водой и водными растворами.

Показано, что сорбент, приготовленный по разработанной в ИЯИ РАН методике, состоит из двух форм ГДО (водородной и натриевой, ГДО- Na^+) и донора гидроксильных ионов, в результате контакта которых с элюентом (0,9% NaCl) формируется pH элюата. На примере хлорида натрия показано, что в формировании pH элюата из генератора участвуют катионы щелочных металлов: их наличие в элюенте снижает pH элюата из генератора. Показано, что при изменении концентрации Na^+ в элюенте с 0,0001 М до 2 М pH элюата уменьшается с 10,0 до 6,5, причем при использовании изотонического раствора в качестве элюента pH элюата находится в диапазоне 6,3÷6,5 даже при объеме элюента не менее 45 л. Показано, что в формировании pH элюата участвуют протоны не только из элюента, но и образующиеся в результате взаимодействия катионов натрия с водородной формой ГДО по реакции $\text{ГДО}-\text{H}^+ + \text{Na}^+ \rightarrow \text{ГДО}-\text{Na}^+ + \text{H}^+$. Предложен механизм формирования pH элюата из генератора рубидия-82 при элюировании изотоническим раствором (0,9% NaCl), согласно которому: 1) формирование

нейтрального элюата на начальном этапе происходит за счет нейтрализации протонов из элюента и из водородной формы ГДО ($\text{ГДО}-\text{H}^+ + \text{Na}^+ \rightarrow \text{ГДО}-\text{Na}^+ + \text{H}^+$) гидроксильными ионами, образующимися при контакте донора этих ионов с изотоническим раствором; 2) на начальной стадии эксплуатации генератора рубидия-82 (5÷7 л 0,9% NaCl) одновременно расходуется донор гидроксильных ионов и накапливается натриевая форма ГДО ($\text{ГДО}-\text{H}^+ + \text{Na}^+ \rightarrow \text{ГДО}-\text{Na}^+ + \text{H}^+$); 3) на завершающей стадии эксплуатации генератора рубидия-82 (~5÷50 л 0,9% NaCl) pH элюата формируется только за счет реакции $\text{ГДО}-\text{Na}^+ + \text{H}^+ \rightarrow \text{ГДО}-\text{H}^+ + \text{Na}^+$.

4.1.2. Разработка метода и технологии изготовления генератора рубидия-82 повышенной производительности и эксплуатационной надежности

Получен патент на способ и методику изготовления генераторов рубидия-82 с повышенной (относительно используемых в настоящее время) производительностью и безопасностью (Чудаков В.М., Шатик С.В., Жуйков Б.Л. Способ изготовления и повышения производительности медицинского генератора стронций-82/рубидий-82. РФ, № RU 2 765 983 С1). Данный документ регламентирует требования к составу радиоактивного сырья (солянокислый раствор хлорида стронция-82), используемому для изготовления генераторов стронций-82/рубидий-82, позволяющих при использовании генераторов рубидия-82 с объемом колонки не менее 1,6 см³ получать не менее 30 л радиофармпрепарата, отвечающего всем международным медицинским требованиям, что значительно увеличивает количество пациентов, обследованных с помощью одного генератора и снижает вероятность нежелательного попадания в пациента изотопов стронция-82 и -85 при обследовании.

4.2. Изучение радиолитического образования молекулярного водорода при наработке в охладителе при наработке стронция-82 и актиния-225

Изучено образование молекулярного водорода в теплоносителе (деминерализованная вода) при наработке медицинских радиоизотопов стронций-82 и актиний-225 на установке ИЯИ РАН на базе линейного ускорителя протонов. Показано, что практически весь радиолитический водород образуется за счет действия протонов средних энергий. Кроме того, молекулярный водород образуется в теплоносителе в результате радиолитического распада образующихся в мишени гамма-эмиттеров и остановки протонов в материале теплоносителя (beam-stop). Оценены соотношение эффективности образования молекулярного водорода при beam-stop, гамма-радиолитическому и действию протонов (1:25:10⁶) и суммарный наблюдаемый расход теплоносителя за счет сдува и радиолитического распада в процессе работы установки при наработке стронция-82. Показано, что он составляет около 2,7 л при общей продолжительности сеанса 120 часов, токе в пучке 100 мкА и скорости сдува 600 л/час. Установлено, что наблюдаемый радиационно-химический выход молекулярного водорода под действием протонов $G(\text{H}_2) = 0,42$ молек./100 эВ, а наблюдаемая скорость образования 4,5 мл/с (16 л/час) при токе в пучке 100 мкА и средней линейной потере энергии протонов в теплоносителе 0,6 кэВ/мкм. Предложено при длительных

перерывах в работе установки сохранять мишенное устройство заполненным облученным теплоносителем, т.к. в нем содержатся продукты радиолиза (водород и перекись водорода), предотвращающие коррозию металлов, а значит, увеличивает срок службы установки и уровень безопасности при ее эксплуатации.

5. Протонная флэш-терапия

5.1 Материалы и методы

5.1.1. Возможности протонной флэш-терапии

Ранее было 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 конвенциональном 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. 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. Двумя основными методами формирования распределения дозы в протонной терапии 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 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 клинических преимуществ флэш-терапии может быть еще одним аргументом в пользу пассивного формирования дозы протонов поскольку сочетание протонной флэш-терапии и активного сканирования встречает определенные технические трудности. При активном сканировании требуется быстро 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 IVA стандартное изменение энергии протона происходит за 0,9 с, так как это 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 использование пассивного рассеяния широких пучков с одновременным облучением всей мишени, как это делается на ускорителе протонов ИЯИ РАН. Другим возможным решением этой проблемы может стать использование инновационного линейного ускорителя протонов LIGHT [34], 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 в ИЯИ РАН оптимально подходит для экспериментов по флэш-терапии с использованием пассивного рассеяния без ограничения размеров и положения

облучаемых мишеней. Ранее нами 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 контура мишени.

5.1.2. Преимущества ускорителя протонов ИЯИ РАН для терапии

Линейный ускоритель ИЯИ [35] 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 рекордных значений порядка 10^{13} . Именно эта особенность ускорителя, уникальная для ускорителей протонов средних энергий, дает возможность реализовывать интересующий нас режим флэш-терапии одним импульсом (single-pulse flash или сокращенно splash). 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. Мощности дозы ускорителя ИЯИ РАН далеко выходят за рамки возможностей стандартных клинических циклотронов и синхротронов и могут быть существенными для изучения воздействия коротких мощных протонных импульсов на клетки и организмы. Моделирование формирующих устройств для протонной флэш-терапии проводилось с использованием кодов Монте-Карло SRNA [28] и GEANT4, причем входные параметры пучка соответствовали параллельному пучку с профилем, соответствующим поперечному контуру выбранного элемента EF. Схема формирования протонного медицинского пучка [37] показана на рисунке 5.1. 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.

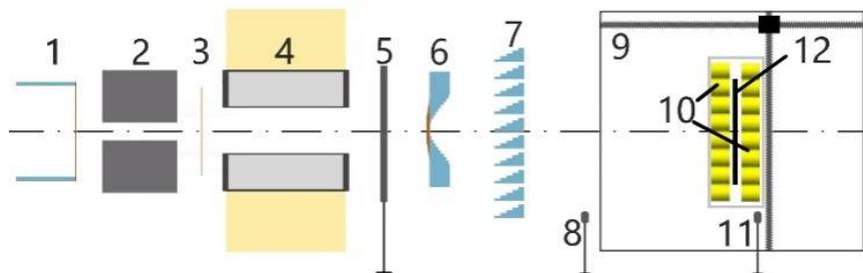


Рисунок 5.1– Схема протонной установки для облучения планшетов и чашек Петри: 1 - вакуумный канал; 2 - графитовый коллиматор; 3 - первичный рассеиватель; 4 - защита; 5 - плоскопараллельная ион. камера; 6 - вторичный рассеиватель; 7 - модулятор энергии; 8 - эталонная ион. камера; 9 - водный фантом; 10 - планшеты для образцов; 11 - полевая ион. камера; 12 - радиохромная пленка

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. Эти детекторы были подключены к электрометру PTW MULTIDOSE, подключенному к системе MERNYSTO mc2, для управления водным фантомом PTW MP3-P T41029. Кроме того, в отчетный период была впервые произведена калибровка нового оригинального детектора протонов на основе черенковского излучения вторичных дельта-электронов. Этот детектор имеет важные для его использования в протонной флэш-терапии преимущества по сравнению с другими детекторами (ионизационными камерами и радиохромными пленками): он сохраняет линейность отклика при любых значениях мощности дозы, и он дает мгновенные значения интенсивности пучка протонов в точке измерения.

5.2. Результаты исследований по протонной флэш-терапии

5.2.1. Использование оборудования для облучения биоматериала

Одной из целей исследований была проверка ранее впервые нами обнаруженного усиления избирательности апоптоза клеток при одноимпульсном (сплэш) режиме облучения с рекордной мощностью дозы. Конкретными задачами было сравнение уровня апоптоза опухолевых и нормальных клеток в режимах облучения с различной мощностью дозы, но при сходных значениях самой дозы. Также задачей было дополнить анализ реакции клеток.

Распределение дозы по глубине в центральной области пучка было измерено при частоте 50 Гц в обычном режиме и представлено на рисунке 5.2, где также показано положение облучаемых планшетов. Поскольку МПБ был измерен заранее, стандартный держатель ионизационной камеры был заменен на изготовленный на заказ пластинчатый держатель. Положение планшетов с клетками 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.

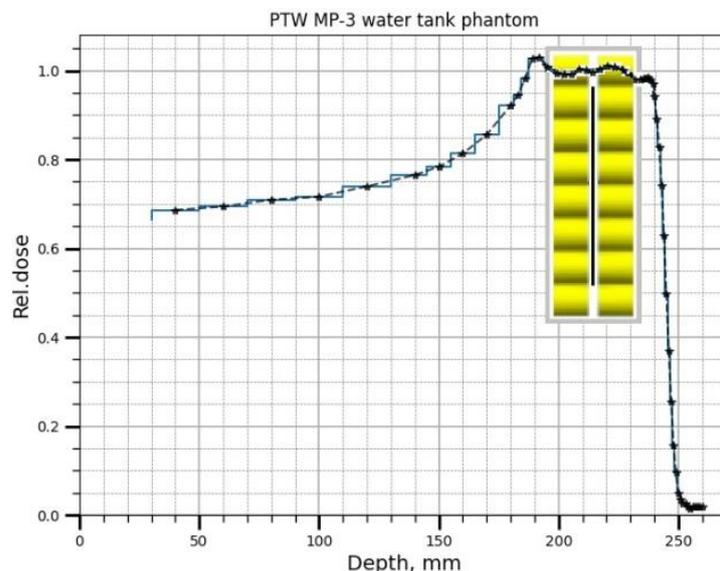


Рисунок 5.2 – Расположение двух планшетов с клетками относительно измеренного распределения дозы протонов по глубине в водном фантоме

В данном отчете представлены результаты нескольких сеансов, проведенных в 2021-2022 годах с интервалом в несколько месяцев. Детали этих экспериментов немного отличаются, и мы сначала даем описание первого сеанса, а отличительные особенности других сеансов представлены ниже. Для оценки двух периодов инкубации - 24 и 48 часов после облучения - каждый раз одновременно облучали три чашки Петри или 2 планшета с клетками. Для определения дозы, поглощаемой клетками, между планшетами закрепляли радиоохромные пленки EBT2 или EBT-XD(GafChromic). С учетом толщины планшетов и небольшого наклона измеренного распределения дозы по глубине в МПБ, представленного на рисунке 5.2, 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 PTW 31010 (11 на рисунке 1), помещенных в воду фантома 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.

В следующем эксперименте мы использовали чашки Петри (35 мм, Corning) вместо планшетов 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 этом сеансе мы использовали 141 чашку Петри (35 мм, Corning). Группа из шести чашек использовалась для калибровки пленок. Остальные 135 чашек были использованы для разных режимов облучения и для разных

клеток. Чашки с ячейками ставили как в МПБ, так и на плато перед ним. При облучении в МПБ чашки группировались в наборы по 3 штуки вдоль пучка, а при облучении в плато - в наборы по 6 штук. При облучении чашки были полностью заполнены клетками, запечатанными специальной пленкой и закреплены так, чтобы пучок был ортогонален плоскости чашек, а их толщина по пучку составляла примерно 10 мм. Учитывая ширину МПБ около 40 мм, в МПБ одновременно облучали три чашки с примерно одинаковой дозой. Это было подтверждено анализом радиохромных пленок, помещенных между чашками. В каждой группе из трех чашек было по одной чашке каждого типа клеток. В каждой группе из 6 чашек было по две чашки каждого типа клеток. В последующем мы использовали как планшеты с 24 лунками (SPL Lifesciences), так и чашки Петри. В качестве детекторов мы впоследствии использовали пленки EBТ-XD (GafChromic) с большим диапазоном доз, чем у EBТ-2.

5.2.2. Подготовка и облучение протонами клеточного материала

Были изучены две линии опухолевых клеток: колоректальная аденокарцинома человека HCT116 и рак толстой кишки HT29, предоставленные Российским научным центром рентгенорадиологии (РНЦРР) 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. Кроме того, часть облученных клеток была зафиксирована с использованием intactRNA и позднее эти клетки были использованы для анализа экспрессии генов с помощью ПЦР обследования РНК.

5.2.3. Полученные результаты облучения клеток

При проведении сеансов основная цель состояла в том, чтобы доказать разницу уровней апоптоза в режимах сплэш, реализуемом только на нашей протонной лучевой установке, и флэш, который активно исследовался и в других центрах протонной терапии. Очевидно, что для сравнения режимов сплэш и флэш можно исключить влияние контрольных образцов. Для этих целей можно рассчитать соотношение факторов SF в этих двух интересующих режимах $R = SF(\text{сплэш})/SF(\text{флэш})$ при одинаковых значениях дозы и мощности дозы. Отношение R является чистым показателем различия режимов облучения, не зависящим от контрольных клеток. Каким бы ни был уровень апоптоза контрольных клеток, факторы, соответствующие этому уровню в режимах сплэш и флэш, компенсируют друг друга в числителе и знаменателе R. Суммарные результаты отношения R для всех трех экспериментов представлены на рисунке 5.3. В последнем сеансе были рассчитаны как индивидуальные значения SF для разных режимов облучения, так и отношение R. Значения SF рассчитывали, как отношение апоптоза опухолевых и нормальных клеток из одного планшета или из соседних чашек Петри. Таким образом, мы получили два распределения значений SF, в режимах сплэш и флэш, в зависимости от типа клеток и положения мишени (МПБ или плато).

На рисунке 5.3 просуммированы все основные достоверные результаты проведенных экспериментов для SF и R, полученные путем измерения уровня апоптоза облученных опухолевых и нормальных клеток. На графиках 3А и 3В показаны значения SF для обоих типов опухолевых клеток, полученные в разных экспериментах.

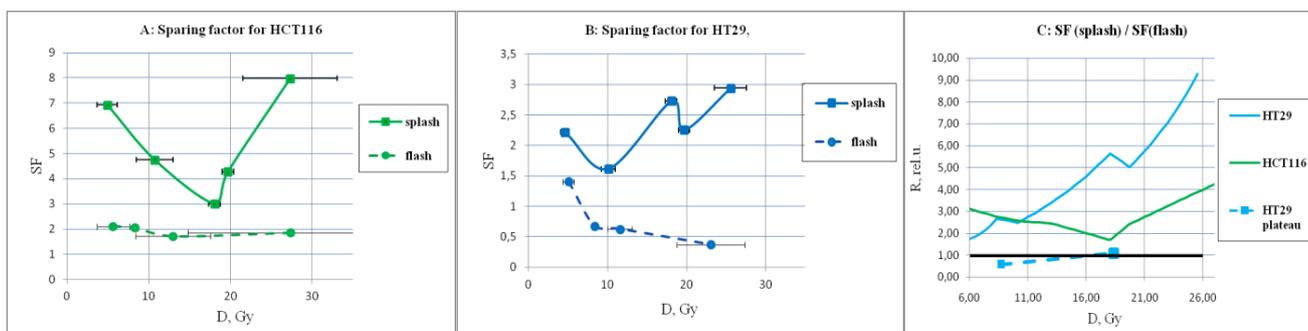


Рисунок 5.3 – Фактор SF в режимах сплэш и флэш для опухолевых клеток HCT116 (А) и HT29 (В), облученных в МПБ, объединенные результаты для соотношения факторов SF в режимах сплэш и флэш (С) для клеток HCT116 и HT29 в МПБ (сплошные линии) и на плато (штриховая линия)

На графике (С) показаны итоговые результаты для отношения R факторов SF для двух исследуемых режимов облучения. Из этих графиков следует, фактор SF в одноимпульсном режиме облучения достоверно ($p < 0,01$) превышает этот же фактор для обычного флэш-режима. Этот важный результат получен впервые и свидетельствует о клиническом преимуществе облучения в одноимпульсном режиме.

Зафиксированные облученные клетки были исследованы с использованием ПЦР для определения экспрессии генов, участвующих в апоптозе и определяющих другие реакции клеток на облучение. Были определены уровни мРНК генов *BAX*, *PUMA* при облучении клеток НСТ116, НТ29, фибробластов в режимах флэш, сплэш и конвенциональный в модифицированном пике Брэгг (МПБ), а в некоторых случаях и вне МПБ. Эти результаты представлены на рисунке 4.

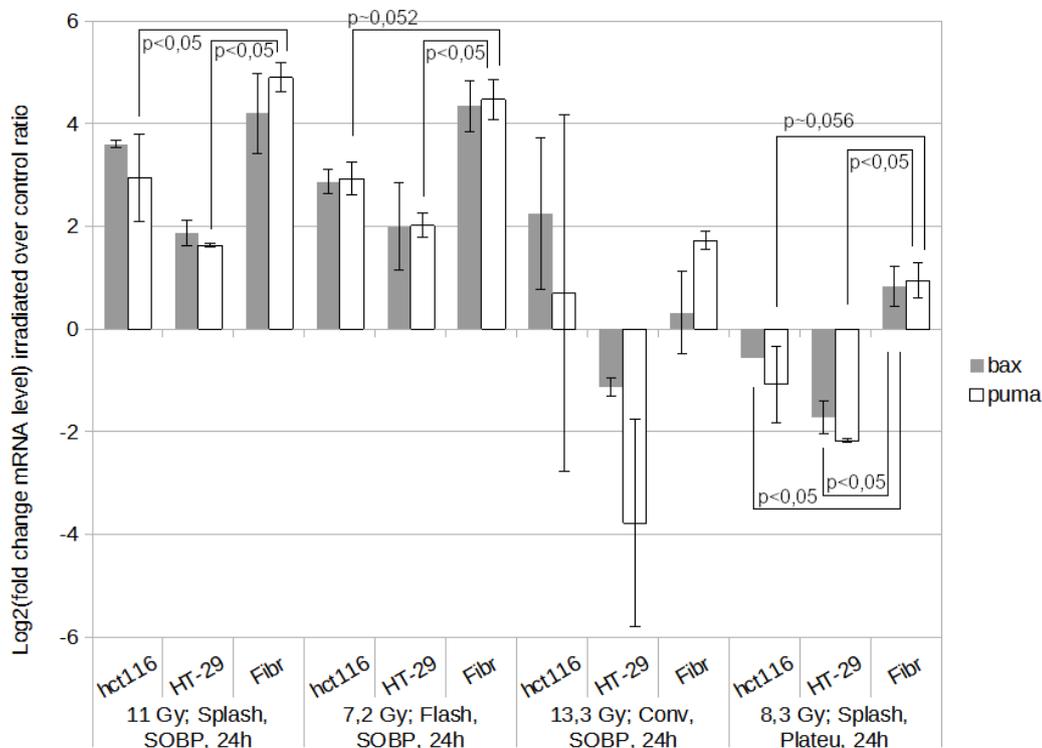


Рисунок 5.4 – Активация генов контроля апоптоза *BAX*, *PUMA* в ответ на облучение клеток НСТ116, НТ29, фибробластов в режимах конвенциональном (Conv), флэш (FLASH) и сплэш (Splash)

На этом рисунке показаны уровни генов мРНК при облучении в режимах в модифицированном пике Брэгга (SOBP) и вне модифицированного пика Брэгга (Plateau). Столбики отражают логарифм по основанию 2 кратности увеличения/уменьшения экспрессии указанных генов в облученных по отношению к необлученным образцам. Экспрессия проанализированных генов нормирована на экспрессию гена домашнего хозяйства *GAPDH*. Разбросы отражают стандартное отклонение, а статистическая достоверность отражена значениями величины *p*. Из результатов на рисунке 5.4 с достаточной статистической достоверностью следует существенное отличие экспрессии указанных генов в режимах флэш и сплэш от конвенционального режима.

5.3. Обсуждение результатов облучения клеток

Была проведена серия разнесенных во времени экспериментов, направленных 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» флэш режимом, когда та же доза подводится примерно за 10^{-1} с. Используемый ускоритель позволяет довести до рекордной среднюю мощность дозы. Точный online контроль дозы очень сложен, и мы проводили только ретроспективную дозиметрию с использованием радиохромных пленок. Были представлены результаты для протонного облучения опухолевых и нормальных клеток в режиме одиночного импульса, когда средняя мощность дозы достигала $3 \cdot 10^5$ Гр/с, а также в «обычном» флэш режиме со средней мощностью дозы $< 10^2$ Гр/с. Проведен цитометрический анализ реакции клеток на облучение и изучен уровень апоптоза и экспрессии важных генов. Полученные данные позволяют сделать вывод о существенном различии реакции облученных опухолевых и нормальных клеток в указанных режимах облучения. 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, не относится к облучению протонами вне пика Брэгга. Исследование экспрессии генов контроля апоптоза *BAX*, *PUMA* показало существенное отличие режимов с высокой мощностью дозы от конвенционального режима. Также впервые выявлено различие экспрессии этих генов на МПБ и вне пика Брэгга.

6. Комплексные испытания радиационно-защитных материалов

В соответствии с Нормами пожарной безопасности ГОСТ Р 53264-2019 (см. работу [38]) материалы спецодежды для оценки радиационно-защитных свойств проходят три вида испытаний: 1) проверка ослабления гамма-излучения 122 кэВ изотопа кобальт-57; 2) проверка ослабления бета-излучения до 2 МэВ изотопа стронций-90; 3) проверка на дезактивируемость. В первом и втором случае используются закрытые источники ионизирующих излучений. Такие испытания являются безотходными, считаются "чистыми" и могут выполняться в ИЯИ в соответствии с лицензией. Третий вид испытаний выполняется с использованием открытых источников, сопровождается получением жидких радиоактивных отходов, нуждающихся в утилизации, что представляет опасность для экологии. Испытания на дезактивируемость считаются "грязными" и выполняются в специализированных лабораториях. Таким образом, существующая ситуация отрицательно сказывается на экономических показателях производства СИЗ. Вместе с тем патентный поиск показал, что существуют подходы, позволяющие устранить недостатки "грязных" технологий.

6.1. Имитация радиоактивного загрязнения для оценки дезактивируемости СИЗ

Спецодежда пожарных изолирующего типа (см. работу [39]) относится к средствам индивидуальной защиты (СИЗ) и предназначена для работы в среде, заражённой радиоактивными веществами, например, при радиационных авариях на АЭС типа Чернобыльской. В соответствии с требованием ГОСТ Р 53264-2019 (см. работу [38]) материал верхней оболочки СИЗ должны проверяться на дезактивируемость. Метод определения дезактивируемости, установленный ГОСТ 27708-88 «Материалы и покрытия полимерные защитные дезактивируемые», основан на измерении уровней радиоактивного загрязнения образцов до и после дезактивации с использованием радиоактивных веществ как для калибровки приборов ядерной электроники, так и непосредственно при измерениях. При этом необходимо обеспечить радиационную безопасность по правилам, установленным для работ с *открытыми* радиоактивными веществами, проводить утилизацию радиоактивных отходов, которые накапливаются в течение измерений. Изложенные особенности метода отрицательно сказываются на экологии, экономических показателях, что служит серьёзным препятствием для применения в легкой промышленности. Анализ существующего способа оценки дезактивируемости материалов, показывает, что он связан с физикой твёрдого тела, поверхностными явлениями, а коэффициент дезактивации является одним из показателей *адгезии* – сцепления, твёрдых пылевидных частиц и поверхности защитного материала. Чтобы определить коэффициент дезактивации, оценивается исходное число частиц загрязнителя, нанесённого на материал и сцепившегося с ним (M_i), а затем число частиц загрязнителя, оставшегося на той же площади после обработки мыльным раствором (M_o). Далее вычисляется

коэффициент дезактивации: $K_d = M_i / M_o$. Если рассматривать инструментальное обеспечение, то метод оценки адгезии в терминах коэффициента дезактивации можно считать очень удобным: интенсивность радиоактивного излучения пропорциональна количеству загрязнителя и легко измеряется радиометром. Однако, как было отмечено, радиационная опасность метода ограничивает его широкое применение. Коэффициент дезактивации как параметр радиационно-защитных свойств материалов, который обычно измеряется с применением дезактивирующей жидкости и радиационно-опасных препаратов открытого типа, предлагается оценивать безопасным способом с использованием имитации.

По результатам исследования составлена и подана заявка на патент «Имитация радиоактивного загрязнения для оценки коэффициента дезактивации». Подробные сведения о разработке, предлагающей экологически безопасный способ определения коэффициента дезактивации, будут опубликованы после патентования.

6.2. Безопасные испытания материала СИЗ ионизирующим излучением

Одним из достижений ИЯИ является разработка для промышленности *безопасного* способа контроля радиационно-защитных материалов с помощью ионизирующего излучения. Обычно такие испытания проводятся с соблюдением требований радиационной безопасности: работы с источниками ионизирующего излучения выполняются в специальном помещении с использованием манипуляторов, применением экранов, защищающих метрологов и окружающую среду. Разработка предлагает использовать для просвечивания материала коллимированное излучение гамма-источника кобальт-57 энергии 122 кэВ, имеющего активность около 10^5 Бк – меньшую минимально значимой на рабочем месте (МЗА), что обеспечивает безопасность персонала и окружающей среды. Также используется бета-излучение до 2 МэВ изотопа стронций-90. Испытания гамма-излучением проводились с помощью гамма-спектрометрического комплекса СКС-07П-Г41 в комплекте с детектором БДЭГ2-38-01. Испытания бета-излучением проводились с помощью радиометра МКС-01Р в комплекте с блоком сцинтилляционного детектора БДКБ 01Р и коллиматором. Испытывались радиационно-защитные материалы, представленные предприятием АО «ПТС», и одновременно отлаживалась аппаратура и испытывались методики измерений с использованием источников, активность которых соизмерим с активностью фона. В 2022 году для АО «ПТС» составлены три отчёта о результатах испытаний радиационно-защитных материалов. По материалам испытаний аппаратуры составлена и подана заявка на патент «Способ контроля радиационно-защитных свойств материалов для спецодежды». Подробные сведения о разработке, предлагающей экологически безопасный способ проверки материалов с помощью ионизирующего излучения, будут опубликованы после патентования.

6.3. Испытание многокамерного детектора электронов

В ходе испытаний радиационно-защитных материалов с помощью бета-излучение до 2 МэВ изотопа стронций-90 был испытан разработанный и изготовленный в ИЯИ прибор – многослойный тканеэквивалентный детектор электронов – открывающий новые возможности для исследования свойств материалов (см. работу [40]). Прибор отличается от существующих детекторов наличием нескольких слоёв. В зависимости от энергии электрон детектируется только в первом слое или в нескольких слоях, что даёт возможность наблюдать трансформацию бета-излучения при его прохождении через вещество детектора. Кроме того, вещество детектора имеет сходство с биотканью по способности поглощать энергию электронов, что позволяет использовать его в качестве тканеэквивалентного прибора (или имитатора биоткани) для оценки градиента поглощенной дозы. Параметры рабочего вещества (состав газовой смеси, её давление) можно изменять и тем самым регулировать удельный градиент ионизации. Также можно изменять количество слоёв. В данной работе использовался четырехслойный детектор. Прибор нечувствителен к фотонному излучению. Детектор эксплуатируется в составе измерительно-вычислительного комплекса (ИВК), включающего аппаратную часть (приборы ядерной электроники, компьютер) и программное обеспечение. Схема испытаний включает прямые и косвенные измерения. Сначала выполняются прямые измерения параметров излучения. Результат прямых измерений записываются на энергонезависимое запоминающее устройство. Далее массив данных служит основой для косвенных измерений и получения окончательного результата с помощью вычислительного модуля. Вычислительный модуль занимает в ИВК особое место, поскольку даёт возможность по-разному интерпретировать результат в зависимости от алгоритма обработки данных. Результат испытания четырехслойного детектора представлен в докладе (см. работу [41]).

7. Метод мониторинга поглощенной дозы импульсного пучка нуклонов при активационном анализе состава композитного радиационно-защитного материала

В процессе работы проводились разработка и испытание автоматизированной системы облучения импульсными пучками нуклонов исследуемых композитов, регистрация гамма и бета излучения от активированных материалов, сбор и накопление в режиме реального времени данных об интенсивности и времени распада образовавшихся радионуклидов в компонентах композита.

В результате исследования был разработан новый метод активации и измерения состава компонент композитного материала с контролем, интенсивности и длительности импульсного пучка нуклонов (рисунок 7.1).

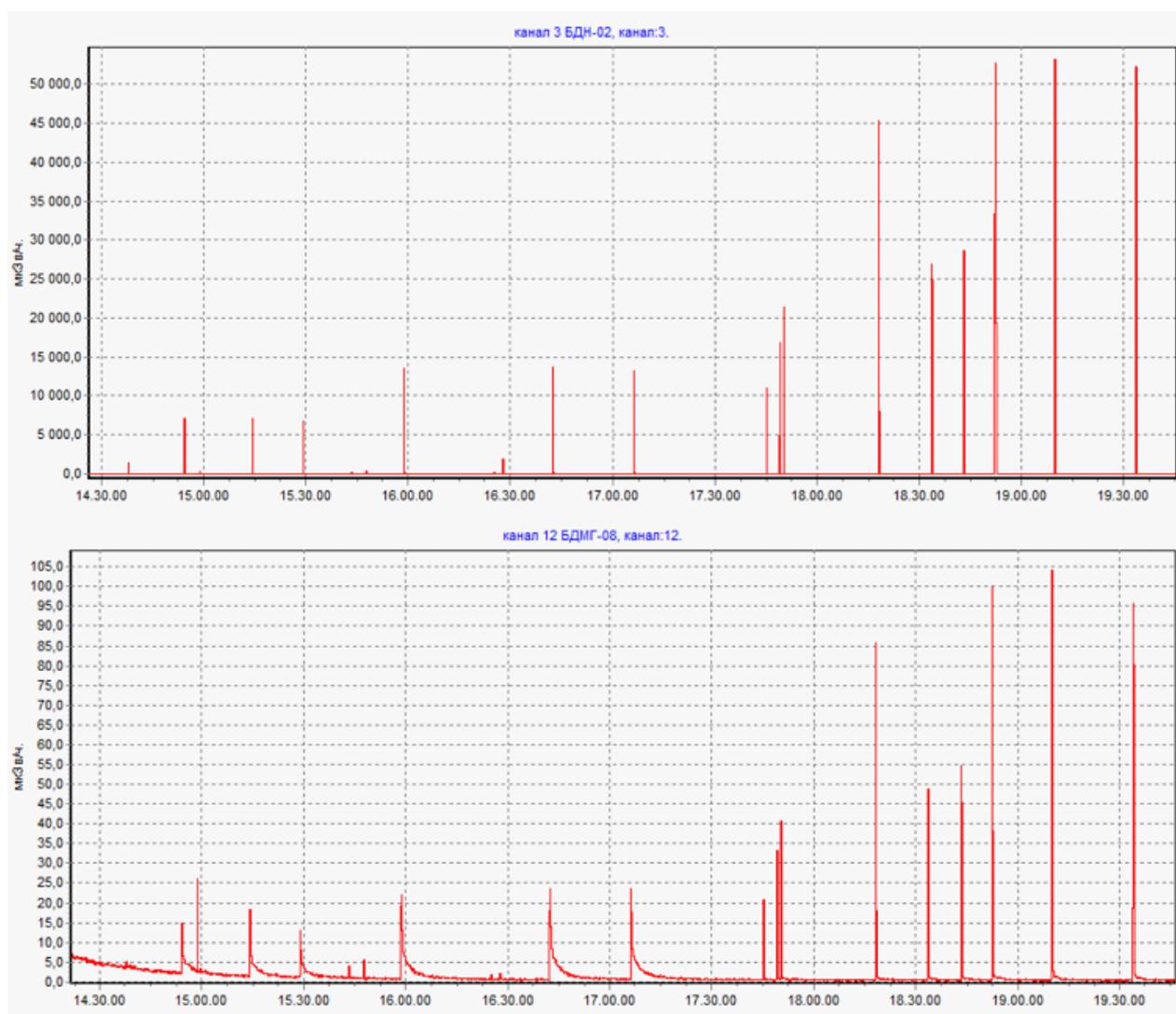


Рисунок 7.1 – Диаграммы нейтронного и гамма-излучений отводного фантома с клетками

Каналы протонной терапии и импульсный источник нейтронов имеют воздушные промежутки для формирования пучка. Нуклоны промежуточной энергии рассеиваются на атомах воздуха (азот, кислород, аргон и др.) и в процессе скалывания создают короткоживущие

радионуклиды (время жизни от 20 мс до 100 с). В промежутках располагаются облучаемые образцы с исследуемыми элементами и детектирующая аппаратура. Воздух содержит ядра азота, кислорода, углерода и аргона, в которых нейтроны средних энергий (20-200 МэВ) создают внутриядерный каскад с вылетом нуклонов. Активация протонами и нейтронами изотопов азота ^{14}N (99,6%), ^{15}N (0,4%) в реакциях $^{14}\text{N}(n,3n)^{12}\text{N}$ (11 мс), $^{14}\text{N}(n,2p)^{13}\text{B}$ (19 мс), $^{15}\text{N}(n,\alpha)^{12}\text{B}$ (20 мс) с порогом 7 МэВ (18 мб) создаёт короткоживущие β -распадные радионуклиды. Был создан активационный новый монитор, осуществляющий измерение и контроль поглощенной дозы импульсного пучка по измерению в режиме реального времени гамма- и бета-излучения от композитных материалов и воздуха с использованием реакций. Активационный монитор для прямого измерения потока нуклонов средних энергий выполнен на базе радиометра МКС-01Р и одноплатного микрокомпьютера Raspberry Pi2 (рисунок 7.2). Монитор был протестирован при регистрации частиц излучения из активированного воздуха на установке протонной терапии и на импульсном источнике нейтронов.

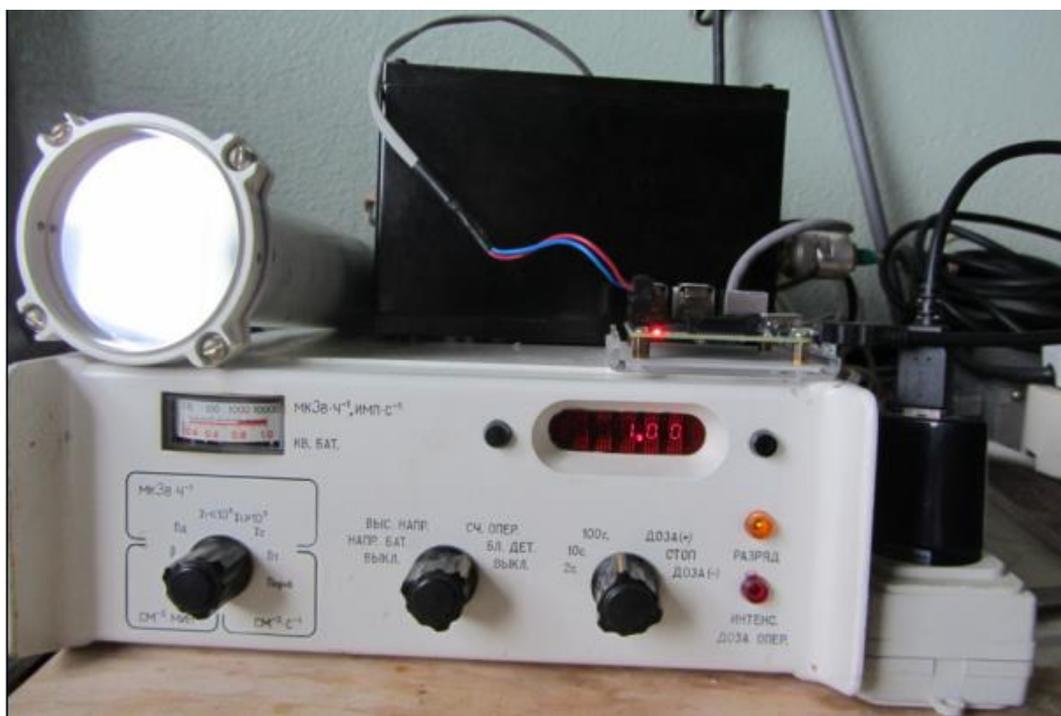


Рисунок 7.2 – Активационный монитор для мониторинга импульсных пучков нуклонов средних энергий

Активационный монитор испытан на каналах импульсных пучков нейтронов и протонов на основе линейного ускорителя (рисунок 7.3).

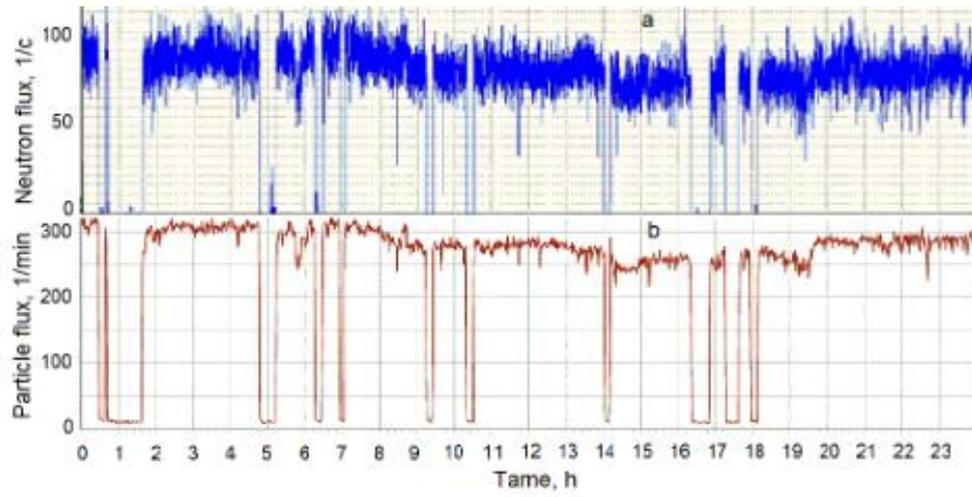


Рисунок 7.3 – Временные диаграммы пучка нейтронов импульсного источника (*a*) и потоков гамма- и бета-излучений в воздушных промежутках канала (*b*)

8. Исследование аномального электромагнетизма в углеродных конденсатах

8.1. Эффект Джозефсона в нанографитовых пленках

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. Джозефсоновские токи в нанографитовых пленках были впервые обнаружены в нашей работе 2021 года. В 2022 году работа в данном направлении была продолжена. Была подготовлена статья «Эффект Джозефсона в нанографитовых пленках», которая была опубликована в «Журнале технической физики». В последнее время проявляется значительный интерес к электромагнитным свойствам наноструктур. В теоретическом плане знаменательны работы В.З.Кресина и Ю.Н.Овчинникова [42-44] по гигантскому усилению сверхпроводящего спаривания в металлических нанокластерах. В теоретической работе К.Н.Югай [45] описаны особенности сверхпроводимости нанокластеров. В низкоразмерных системах необходимо учитывать граничные эффекты, которые начинают играть фундаментальную роль. Если в объёмных системах на электрон со стороны ионов действуют в среднем одинаковые, но разнонаправленные силы, то на границе эта симметрия нарушается. На электрон, находящийся, скажем, на левой границе нанокластера, действует кулоновская сила притяжения со стороны ионов, направленной от границы вправо вглубь системы. С другой стороны, на электрон, находящийся на правой границе нанокластера, действует такая же кулоновская сила, направленная от границы вглубь системы, т. е. справа налево. Таким образом, электроны на левой и правой границе системы эффективно притягиваются между собой. Показано, что сверхпроводящее спаривание в указанной системе может сохраняться при температуре 300°K и выше.

Исследования нанографитовых пленок, проведенные в течение около 30 лет [46-51] продемонстрировали наличие т.н. «слабой сверхпроводимости» при комнатной температуре и даже выше вплоть до 650°K (см. рисунок 8.1).

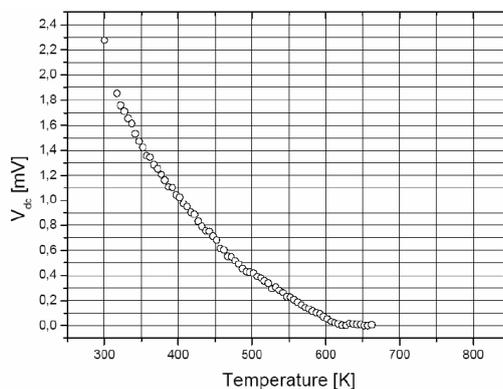


Рисунок 8.1 – Температурная зависимость обратного эффекта Джозефсона. Наведенное СВЧ сигналом постоянное напряжение зануляется при $T=650^{\circ}\text{K}$

Данный результат получен при исследовании температурной зависимости обратного эффекта Джозефсона: наведении постоянного напряжения при воздействии СВЧ сигнала. Картина аналогична процессам, многократно зафиксированным при исследованиях традиционных низкотемпературных [52] и высокотемпературных [53] сверхпроводников.

Согласно имеющимся экспериментальным данным [51] нанографитовые пленки представляют собой наноразмерные графитовые гранулы, размером 30-50 Å, внедренные в матрицу аморфного углерода. Наличие слабой сверхпроводимости может свидетельствовать о существовании сетки сверхпроводящих гранул в несверхпроводящей матрице. При этом возможны варианты объединения сверхпроводящих гранул в единый сверхпроводящий кластер или изолированных сверхпроводящих гранул. Детектирование постоянного напряжения на гранулярной структуре при облучении ее переменным электромагнитным излучением является сущностью нестационарного обратного эффекта Джозефсона. Данный эффект предполагает образование единого сверхпроводящего кластера с общей фазовой когерентностью, сохраняющейся при достаточно низких протекающих токах, когда структура магнитных вихрей, обнаруженная в нанографитовых пленках [51] (см. рисунок 8.2) остается неподвижной при относительно слабых силах Лоренца, не способных оторвать вихри от центров пиннинга. При более высоких токах силы Лоренца отрывают вихревую решетку от центров пиннинга, структура вихрей приходит в движение, растет электросопротивление, общая фазовая когерентность разрушается и сверхпроводимость исчезает.



Рисунок 8.2 – Структура магнитных вихрей, обнаруженная с помощью магнитного силового микроскопа в локальной области $1 \times 1 \text{ мкм}^2$ нанографитовой пленки при комнатной температуре

Другим проявлением сверхпроводящей когерентности нанографитовой структуры стало бы наблюдение стационарного эффекта Джозефсона, т.е. протекания сверхпроводящего тока при нулевом напряжении. На рисунке 8.3 представлена схема измерения вольтамперной характеристики (ВАХ) контакта сверхпроводник – изолятор – сверхпроводник (SIS).

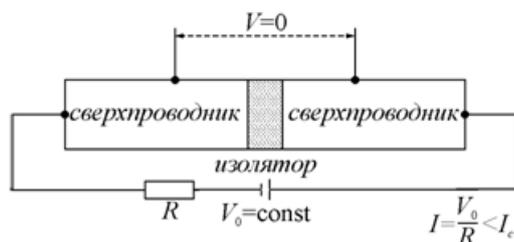


Рисунок 8.3 – Схема измерения ВАХ контакта сверхпроводник – изолятор - сверхпроводник

При отсутствии нагрузочного сопротивления, в качестве которого выступает сопротивление измерительного прибора, ток через контакт будет течь при отсутствии напряжения. Однако при измерении вольтметр покажет ненулевое напряжение $V=IR_N$ при $I < I_c$, где I_c – критический ток джозефсоновского контакта, а R_N – внутреннее сопротивление измерительного прибора. При $I > I_c$ ВАХ становится омической. Результаты измерения представлены во вставке на рисунке 8.4. Для измерения ВАХ использовался источник-измеритель на основе Keithley4200. Измерения проводились по 4-проводной схеме (Кельвина) с использованием триаксиального кабеля и 4-х позиционеров и зондов Кельвина, а также зондовой станции. Зондовая станция необходима для закрепления образца (пластины), фиксации измерительных зондов с манипуляторами и микроскопа, чтобы визуально можно позиционировать концы зондов на контактные площадки образца.

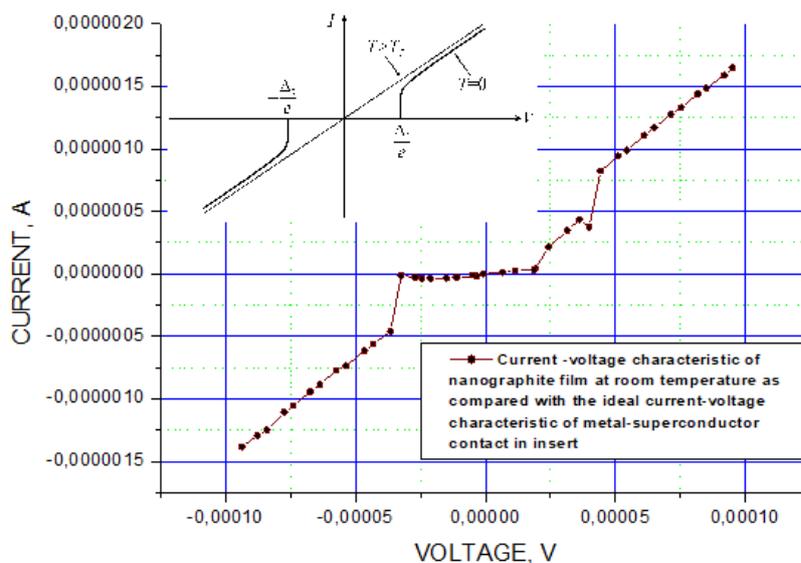


Рисунок 8.4 – ВАХ нанографитовой пленки при малых токах и комнатной температуре

В основной рамке рисунка 8.4 представлена экспериментальная ВАХ нанографитовой пленки, измеренная при комнатной температуре. Две указанные ВАХ подобны. Разница состоит в значении напряжения перехода ВАХ на омическую ветвь. Для нанографитовой пленки эта величина не равна значению сверхпроводящей щели, поскольку напряжение перехода соответствует началу движения магнитных вихрей при отрыве их от центров пиннинга.

Для анализа ВАХ на рисунке 8.4 проведем необходимые оценки параметров нанографитовой пленки. Если исходить из данных рисунка 1 по критической температуре нанографитовой пленки 650°K, то длина когерентности составит:

$$\xi(0) = \frac{\hbar v_F}{\pi \Delta(0)} \sim 2 \text{ нм}, \quad (1)$$

где $v_F = 10^6$ м/сек – скорость электронов на уровне Ферми, $\Delta(0) = 56$ мэВ – сверхпроводящая щель при нулевой температуре. Длина проникновения магнитного поля в нанографитовую пленку:

$$\lambda(0) = \left(\frac{mc^2}{4\pi e^2 n_s} \right)^{\frac{1}{2}} = 0,95 \text{ мкм}, \quad (2)$$

где $m = 0,03m_e$ – эффективная масса электрона в графитовых структурах, $n_s = 10^{28} \text{ м}^{-3}$ – число сверхпроводящих электронов. Полученная величина $\lambda(0)$ на несколько порядков величины превышает толщину нанографитовой пленки ~ 1 мкм. Первое критическое поле начала проникновения магнитных вихрей в нанографитовую пленку составит:

$$H_{C1} = \frac{\Phi_0}{4\pi\lambda(0)^2} \ln\left(\frac{\lambda(0)}{\xi(0)}\right) = 0,22 \cdot 10^{-8} \text{ Тесла}, \quad (3)$$

где $\Phi_0 = 2 \cdot 10^{-15}$ Вб – квант магнитного потока. Как видно первое критическое поле весьма низкое, что позволяет магнитному полю Земли легко проникать в нанографитовую пленку. Верхнее критическое поле разрушения сверхпроводимости составит:

$$H_{C2} = \frac{\Phi_0}{2\pi\xi(0)^2} = 78 \text{ Тесла} \quad (4)$$

Проникающие в нанографитовую пленку вихри закрепляются барьером Бина-Левингстона [54], преодоление которого происходит при увеличении магнитного поля до величины, соответствующей 70% от термодинамического магнитного поля [55]:

$$0,7 \cdot H_{cm} = 0,7 \cdot \frac{\Phi_0}{2\sqrt{2}\pi\lambda\xi} = 4,41 \cdot 10^{-6} \text{ Тесла}, \quad (5)$$

что более чем в тысячу раз превышает величину нижнего критического поля (3). Величина критического тока депиннинга вихрей с барьера Бина-Левингстона составит $I = 2H_{cm} \sim 9$ мкА, что на порядок превышает величину критического тока $\sim 0,8$ мкА, которую можно извлечь из данных на рисунке 8.4. Одно из возможных объяснений полученного различия может быть связано с термоактивационным механизмом преодоления барьера Бина – Левингстона при высоких критических температурах.

Полученное значение джозефсоновского тока на рисунке 8.4 очень мало по сравнению, как с величиной сверхпроводящей щели, так и с током распаривания. Увеличение критического тока можно ожидать после облучения нанографитовой пленки в пучках ионов, создающих колонковые дефекты – цилиндрические области изолятора, пересекающие пленку по толщине и являющиеся эффективными центрами пиннинга магнитных вихрей. Как показано в работах [56-57], при диаметре колонковых дефектов близких по размеру к длине когерентности ξ , ток депиннинга составляет:

$$j_d = 0,252 \cdot \frac{a^2 e H_{cm}^2}{\pi \hbar \xi} = 10^9 \text{ A/m}^2, \quad (6)$$

где a – радиус цилиндрического дефекта. Указанная величина на 7 порядков превышает критический ток на рисунке 8.4, что открывает перспективу увеличения критических токов нанографитовых пленок при ионном облучении.

8.2. Исследование пленки с помощью ГМИ

Было проведено исследование образца нанографитовой пленки при протекании тока 10 мА в прямом и обратном направлении. Сканирование проведено с помощью горизонтального ГМИ-датчика [58]. Цель сканирования – выявление неравномерностей протекания тока и возможное выявление магнитных структур (например, магнитных вихрей) внутри пленки.

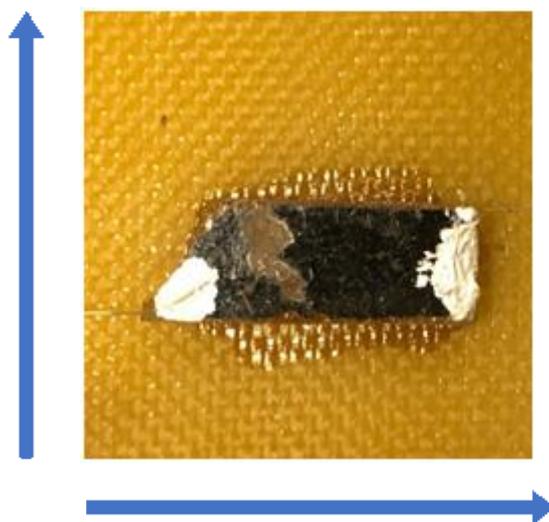


Рисунок 8.5 – Фотография нанографитового пленочного образца

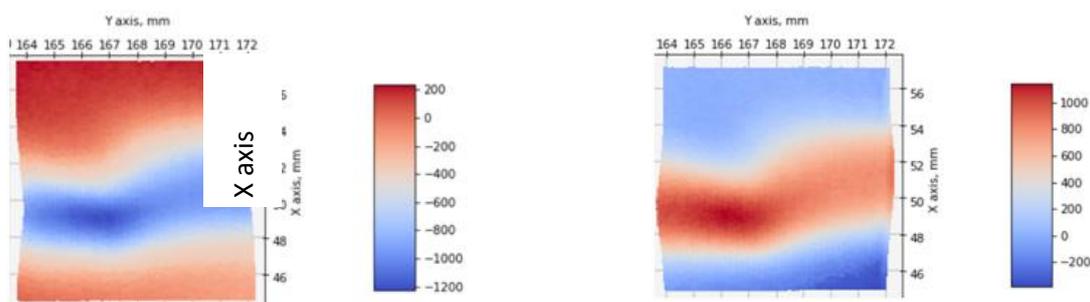


Рисунок 8.6 – Магнитные изображения образца при прямом и обратном токе. Примерные границы образца показаны серым прямоугольником

В результате проведенных исследований особенностей протекания тока и магнитных структур не выявлено, что может быть связано со слишком высокими токами 10 мА, при которых проводились измерения. Как было показано в части 1.1 явления, связанные с магнитной вихревой решеткой, происходят при токах до 0,8 мкА.

9. Разработка перспективных методов детектирования нейтронов и протонов

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. По тематике задачи получено 3 патента РФ.

9.1. Термометрия термоядерной плазмы

В 2022 году С.Г.Лебедевым и В.Э Янцем получен патент РФ №2776597 «Способ термометрии термоядерной плазмы». Изменение температуры плазмы в термоядерном реакторе вызывает увеличение энергии ионов из-за эффекта Доплера. В работе [59] показано, что в случае максвелловской плазмы нейтронный спектр вблизи 14 МэВ имеет Гауссову форму. При этом ширина энергетического распределения нейтронного импульса ΔE_n связана с температурой плазмы T_p соотношением:

$$\Delta E_n = 178\sqrt{T_p}, \quad (7)$$

где ΔE_n и T_p выражены в кэВ. Сечение ядерной реакции, результатом которой является образование инертного радиоактивного газа, зависит от энергии налетающих нейтронов. Доплеровская добавка к энергии (7) изменяет сечение ядерной реакции. Если такое изменение величины сечения происходит достаточно резко, то оно отражается на скорости счета распадов инертного радиоактивного газа. Как известно, температура плазмы ИТЭР будет составлять в энергетическом эквиваленте 10-15 кэВ, что создаст доплеровское уширение нейтронного импульса ΔE_n в диапазоне 563-790 кэВ, которое существенно изменит сечение ядерной реакции. Такое изменение скорости счета легко заметно. Таким образом, можно откалибровать счетчик по скорости счета, соответствующей величине температуры термоядерной плазмы.

9.2. Монитор нейтронного потока для реактора ПИК

В 2022 году проводилась разработка газового радиохимического монитора нейтронного потока для реактора ПИК. Особенность такого монитора состоит в том, что он должен регистрировать рекордный нейтронный поток с плотностью до 10^{15} н/см²/сек в очень небольшом по габаритам экспериментальном канале реактора ПИК. Особенностью технологии является пространственное разделение области детектирования нейтронов, посредством (n, α) – реакций с образованием инертных радиоактивных газов с последующей их транспортировкой с помощью транспортного газа Не в удаленную от активной зоны и защищенную область, где расположен проточный счетчик регистрации распадов образовавшегося радиоактивного газа ³⁷Ar. В такой постановке технология позволяет резко снизить фоновую нагрузку счетчика от γ -квантов и

других конкурирующих процессов. Для размещения ампулы детектора в узком технологическом канале ядерного реактора ПИК ее размеры должны быть достаточно малы, что позволяет использовать малое количество активного вещества оксалата кальция в ампуле детектора. Небольшое количество активного вещества в ампуле детектора, кроме того, уменьшит нагрузку на считывающую электронику. Фактически предельные размеры ампулы детектора можно считать «точечными», и такие ампулы можно использовать для получения пространственного распределения нейтронного потока вдоль активной зоны высокопоточного ядерного реактора. В проточном газовом радиохимическом мониторе используется свойство свободного выхода атомов инертного радиоактивного газа ^{37}Ar , образующихся в ядерной реакции $^{40}\text{Ca}(n,\alpha)^{37}\text{Ar}$, из кристаллической решетки оксалата кальция CaC_2O_4 . Схема газового тракта радиохимического нейтронного монитора представлена на рисунке 9.1.

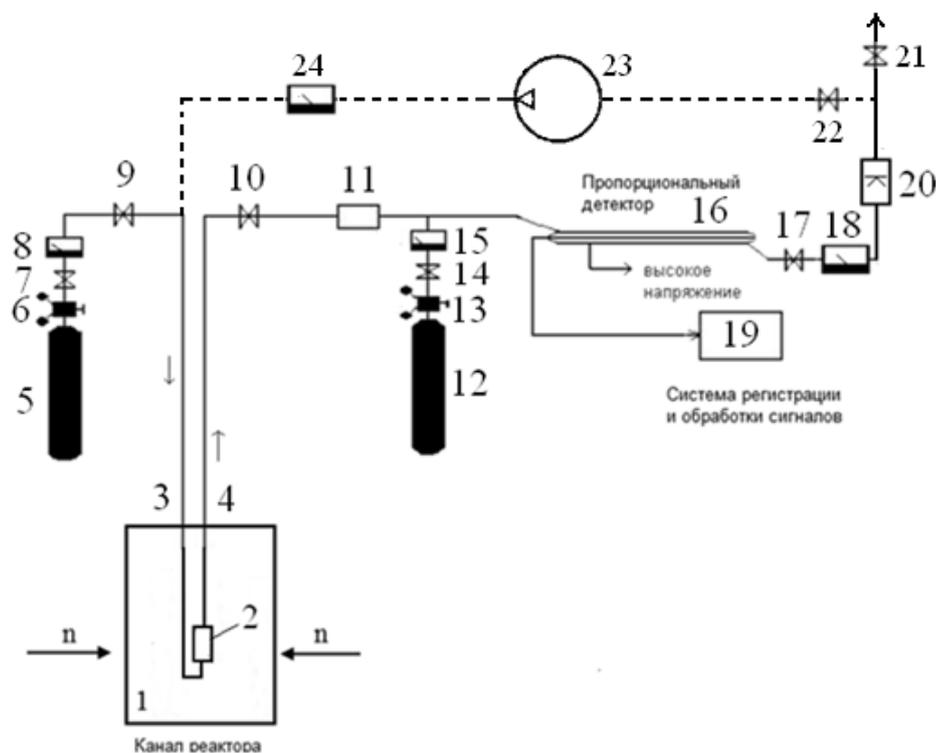


Рисунок 9.1 – Схема газового тракта проточного радиохимического монитора нейтронов. Обозначения на схеме: 1-канал реактора, 2 – микроампула детектора, 3 - трубка входного потока He, 4 – трубка выходного потока смеси He с радиоактивным аргоном, 5, 12 – баллоны He и гасящей добавки CH_4 соответственно, 6, 13 – регуляторы давления, 7, 9, 10, 14, 17, 21, 22 – регуляторы расхода газа, 8, 15, 18, 24 – расходомеры, 11 – геттер, 16 – пропорциональный счетчик, 19 - система регистрации и обработки сигналов, 20 – азотная ловушка, 23 – насос – компрессор

В стационарном режиме облучения ампулы (при постоянном потоке ионизирующего излучения Φ и постоянном расходе L газа-носителя) вся вновь образовавшаяся активность сверх равновесной удаляется из объема ампулы потоком газа-носителя. Поэтому скорость счета распадов в смеси радиоактивного газа с газом-носителем связана с потоком ионизирующего излучения известным соотношением [60].

Данные по скорости счета микроампулы в зависимости от объема микроампулы V_a и расхода транспортного газа L для потока быстрых нейтронов $\Phi=1,25 \times 10^{15} \text{ см}^{-2}\text{сек}^{-1}$ с энергией $E > 0,8 \text{ МэВ}$ в центре АЗ реактора ПИК представлены на рисунке 9.2.

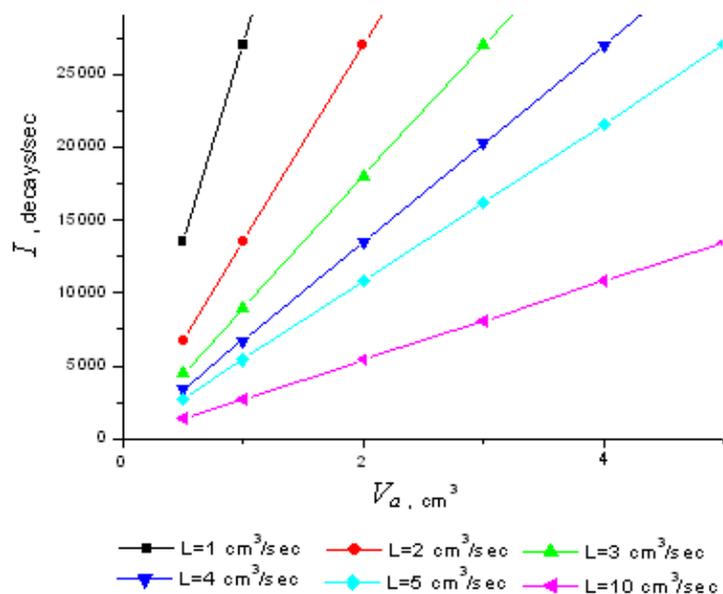


Рисунок 9.2 – Семейство зависимостей скорости счета распадов I от объема ампулы детектора V_a для различных значений расхода транспортного газа L

Как видно из рисунка 9.2 увеличение расхода транспортного газа L и уменьшение объема ампулы детектора V_a уменьшает скорость счета распадов. Данные обстоятельства являются благоприятными для регистрации рекордных нейтронных потоков в центрах АЗ высокопоточных ядерных реакторов, причем эти потоки могут быть зарегистрированы чрезвычайно малыми, буквально «точечными» детектирующими ампулами. По итогам данного рассмотрения была написана статья и направлена в журнал “Nuclear Instruments and Methods in Physics Research A” и в настоящее время она проходит рецензирование.

9.3. Монитор протонного пучка

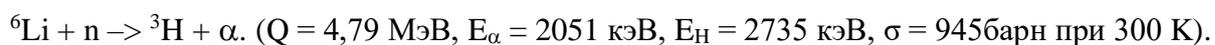
В 2022 году был разработан способ мониторинга протонного пучка и подана заявка № 2022128397 на патент РФ «Монитор протонного пучка». Сущность изобретения: радиохимический способ мониторинга потока протонов заключается в том, что активное вещество в виде бесцветной жидкости галогенгексана элементов 17 группы - галогенов G со структурой $C_6H_{13}G$: фторгексан, хлоргексан, бромгексан, йодгексан облучают потоком протонов. Образовавшиеся газообразные радиоактивные продукты ядерных реакций, являющиеся инертными газами, выделяют из активного вещества и регистрируют их распады. В качестве галогена используют изотоп фтора ^{19}F , изотоп хлора ^{37}Cl , изотоп брома ^{79}Br , изотоп йода ^{127}I . В качестве радиоактивного инертного газа в пороговых ядерных реакциях образуются радиоактивные изотопы ^{19}Ne , ^{37}Ar , ^{79}Kr , ^{77}Kr , ^{76}Kr , ^{127}Xe , ^{125}Xe , ^{123}Xe , ^{122}Xe , ^{121}Xe . Выделение газообразных радиоактивных продуктов ядерных реакций из активного вещества происходит за

счет диффузии. Скорость переноса выделившегося радиоактивного инертного газа до места регистрации его распадов выбирают из условия, чтобы время до начала регистрации распадов радиоактивного инертного газа была меньше периода полураспада радиоактивного инертного газа. Изобретение может быть использовано при измерении интенсивных потоков протонов, в частности в экспериментальных зонах протонных ускорителей, при протонной терапии онкологических заболеваний, протонной радиографии, а также при диагностике в активных зонах термоядерных реакторов.

10. 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 возможных источников тепловых нейтронов является естественный распад радионуклидов, содержащихся в гнейсе (порода стен подземной камеры).

Для исследования вариаций потока тепловых нейтронов в подземной лаборатории Баксанской нейтринной обсерватории НЛГЗ-4900, используется установка, состоящая из четырех детекторов тепловых нейтронов. Каждый детектор представляет собой бак в форме параллелипипеда (70*70*30см), просматриваемого через окно фотоумножителем ФЭУ-49Б. На дне бака уложен тонкий сцинтиллятор толщиной 0,7 мм и площадью 0,36 м². Сцинтиллятор представляет собой сплав двух компонент ZnS(Ag) и ⁶LiF в соотношении 1/3, при этом, ZnS(Ag) служит сцинтиллятором, а ⁶Li — является изотопом, на котором происходит захват нейтрона:



Для отслеживания изменений условий окружающей среды, внутри бокса, где расположены сцинтилляционные детекторы, находится регистрирующая аппаратура для записи температуры, влажности и давления атмосферного воздуха.

В 2022 году проводился сравнительный анализ зависимости темпа счета нейтронов от влажности воздуха в боксе, в котором расположен массив детекторов. На рисунке 10.1 представлен график темпа счета событий за 2019-2020 годы, на рисунке 10.2 — график темпа счета событий за 2021 год. Чёрной линией обозначены количества регистраций нейтронов за сутки, красной — концентрация молекул воды в воздухе. Можно заметить, что годовые вариации как суточного темпа счёта, так и концентрации молекул воды в воздухе, существуют, но перестали коррелировать между собой, что можно связать с улучшением вентиляции в камере. Также, при сравнительном анализе данных нейтронного детектора с данными о локальных землетрясениях, в первом приближении, влияния землетрясений на темп счёта нейтронов выявлено не было. Работа продолжается.

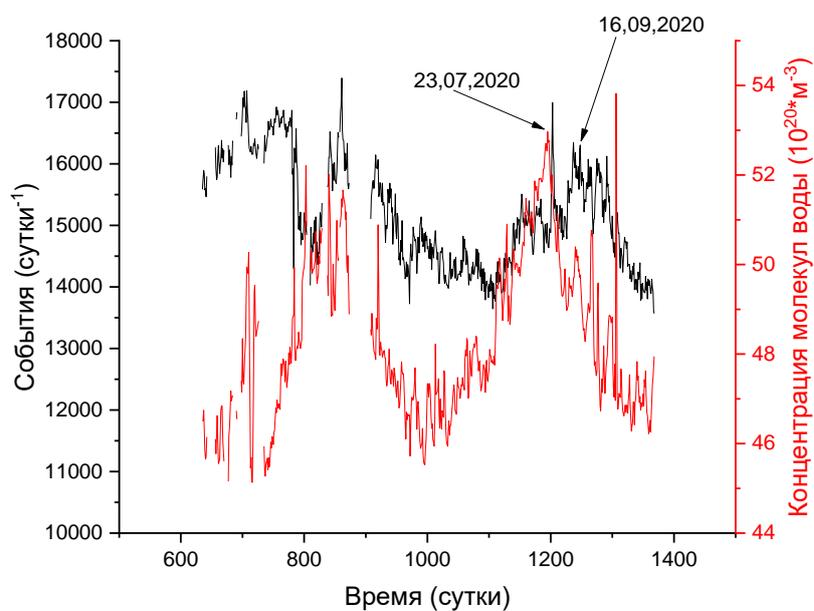


Рисунок 10.1 – График темпа счета событий за 2019-2020 годы. Чёрной линией обозначены количества регистраций нейтронов за сутки, красной — концентрация молекул воды в воздухе

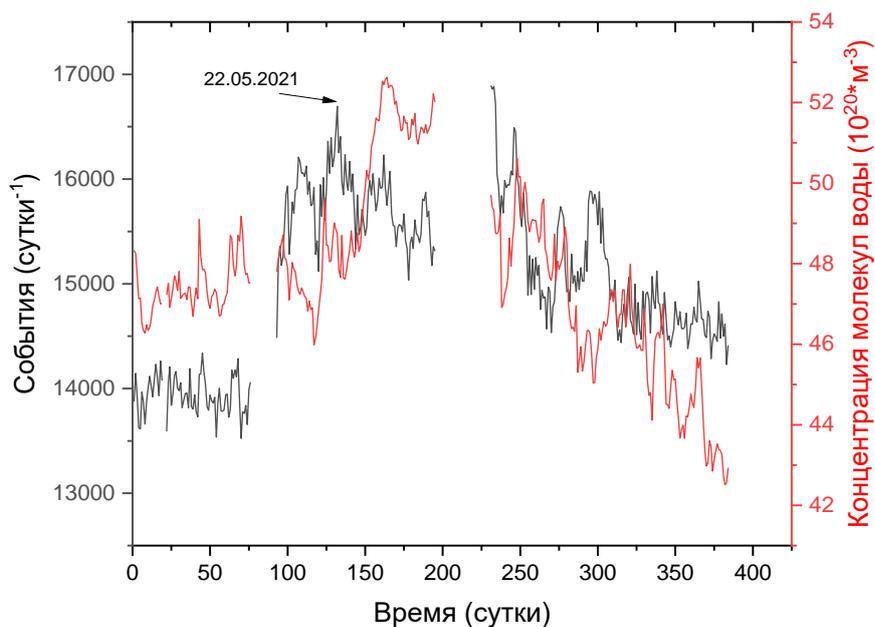


Рисунок 10.2 – График темпа счета событий за 2021 год. Чёрной линией обозначены количества регистраций нейтронов за сутки, красной — концентрация молекул воды в воздухе

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

11.1. Описание установки

Блок-схема монитора для контроля содержания радона в воздухе с помощью ЦВИК представлена на рисунке 11.1. На схеме обозначены: ЦВИК – ионизационная камера,

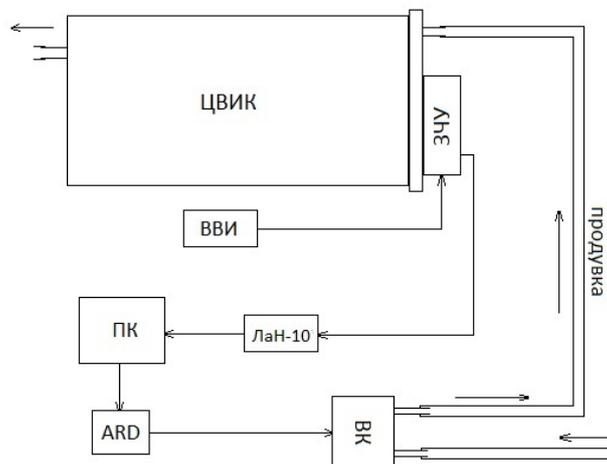


Рисунок 11.1 – Блок-схема монитора для контроля содержания радона в воздухе на базе цилиндрической воздушной импульсной ионной ионизационной камеры. ЦВИК – ионизационная камера, ЗЧУ – зарядочувствительный предусилитель, ВВИ – высоковольтный источник питания, ПК – персональный компьютер, АРД – программно-релейная управляющая плата ARDUINO, ЦОС – цифровой осциллограф ЛА-н10-12РСІ, ВК – воздушный компрессор

Рабочий объём камеры составляет 3220 см³. Воздушный компрессор по трубопроводу через осушитель с силикигелем 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.

11.2. Результаты измерений

11.2.1. 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 зарядо-чувствительного предусилителя ЦВИК. Это позволяет устранить эффект размытия спектра за счёт разной длительности фронта импульсов. В качестве примера такого восстановленного спектра может служить спектр на рисунке 11.2, 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 [61]. Распады дочерних продуктов радона происходят, в основном, на катоде, куда они высаживаются электрическим полем камеры, поскольку их ионы заряжены положительно при рождении.

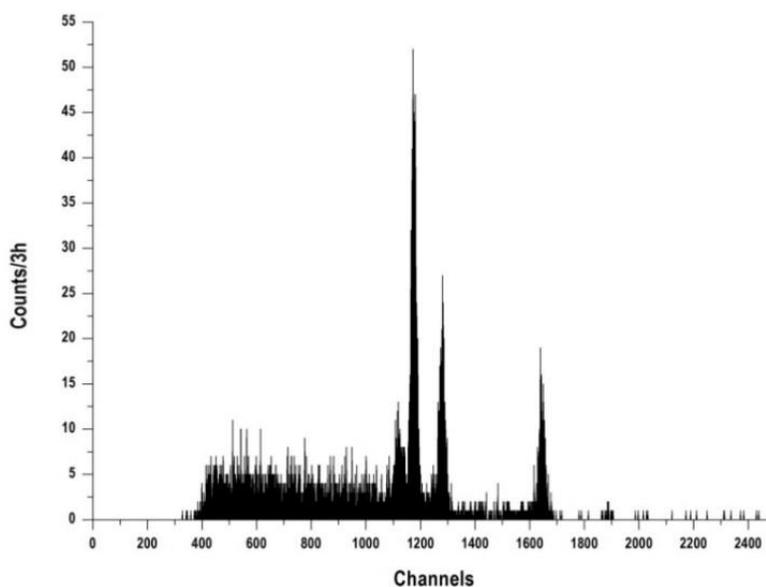


Рисунок 11.2. – Пример восстановленного амплитудного спектра импульсов, накопленного за 179 минут в измерениях содержания радона в воздухе наземного помещения

Для определения площади пиков из спектра вычитается подложка, а пики аппроксимируются гауссианами. Пример такого разделения приведён на рисунке 11.3.

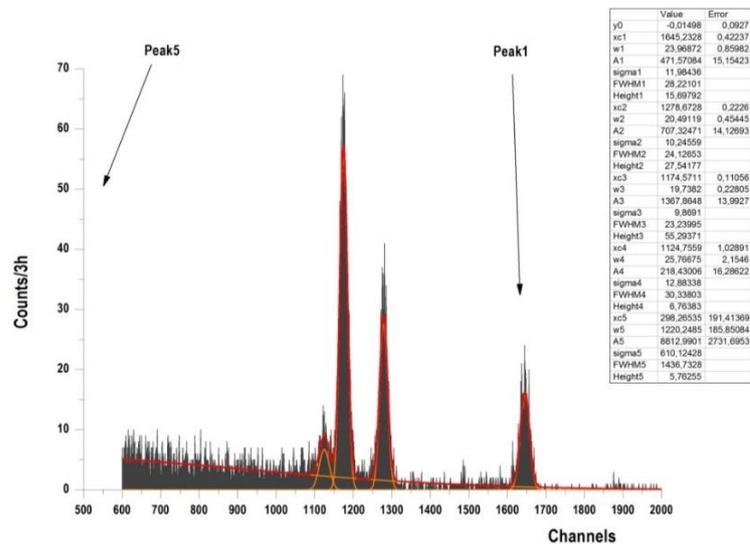


Рисунок 11.3 – Пример разделения амплитудного спектра на подложку и пики

Получившаяся площадь Rn-пика 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 рисунке 11.4. Хорошо видны суточные вариации активности радона, связанные с изменениями режима проветривания в рабочее время и, возможно, с суточными атмосферными и приливными эффектами. Средняя за период измерений скорость счёта составила $0,117 \text{ c}^{-1}$.

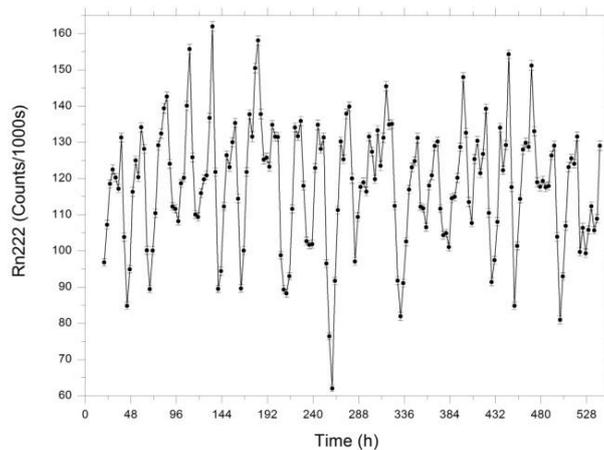


Рисунок 11.4 – Вариации скорости счёта ^{222}Rn в комн. № 211 в период 28.08.2020 – 16.09.2020

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 [62]. С учётом объёма и эффективности регистрации объёмная активность радона в воздухе (A) может быть вычислена по результатам измерений в соответствии с соотношением $A = 0,647 \cdot N \text{ [Бк} \cdot \text{м}^{-3}\text{]}$, где N – скорость счёта импульсов $[(1000\text{c})^{-1}]$ под пиком 5,49 МэВ. Тогда соответствующая расчётная активность ^{222}Rn в лабораторном помещении составляет $75,7 \text{ Бк} \cdot \text{м}^{-3}$. 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.

11.2.2. Мониторинг содержания ²²²Rn в воздухе герметичной скважины на расстоянии 4000 м от входа в подземный комплекс

Поверхность штольни «Главная» и помещений подземных рабочих лабораторий Обсерватории покрыты 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 ²³⁸U, 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 [62]. Горизонтальная контрольная скважина (шурф) диаметром 10 см и длиной 450 см [объём $\sim 35,3$ л] была забурена в скальной стенке «Дальней геофизической лаборатории» (ДГЛ), расположенной в боковом штреке штольни «Вспомогательная» на расстоянии ~ 4000 м от входа в штольню [63]. 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 $\sim 33,9$ л. Разнесение монитора и контрольной скважины было вызвано неблагоприятными условиями работы аппаратуры в ДГЛ.

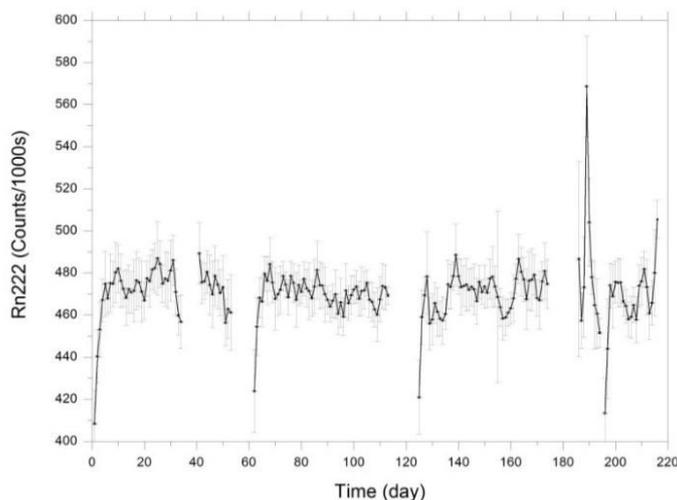


Рисунок 11.5 – Вариации скорости счёта ²²²Rn из контрольной скважины в период 24.01.2020 – 27.07.2020

Измерения проводились в период 24.01.2020 - 27.07.2020. График изменения скорости счёта представлен на рисунке 11.5. 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 .

11.2.3. Мониторинг содержания ²²²Rn в потоке воздуха вдоль штольни «Главная»

Мониторинг содержания ²²²Rn 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) [64]. 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 10³ с приведены на рисунке 11.6. 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

M2 тестировал воздух в точке (1) штольни «Главная», M1 – в точке (4). Видно, что вариации содержания радона на разных расстояниях от входа коррелируют друг с другом.

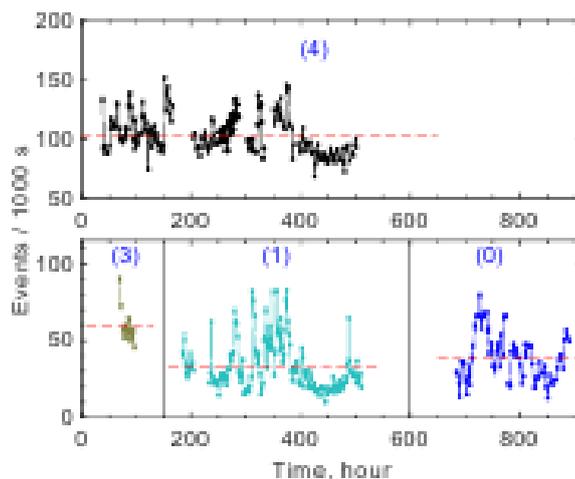


Рисунок 11.6 – Вариации скорости счёта ^{222}Rn в потоке воздуха в штольне «Главная»: (0 м) – наружный воздух; (1)-«Ника» (400 м от входа), (2)-«КАПРИЗ» (620 м), (3)- «ОГРАН» (1420 м), (4)-«НЛГЗ-4900» (3700 м). Верхняя зависимость получена на мониторе M1, нижняя – на мониторе M2

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 рисунке 11.7.

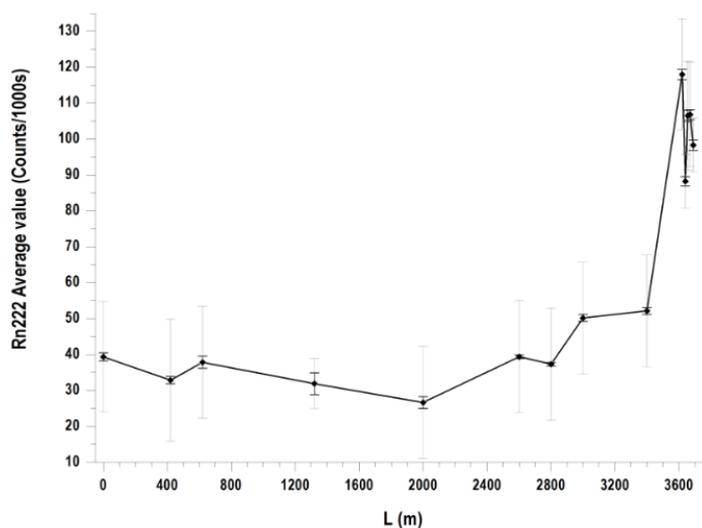


Рисунок 11.7 – Изменение содержания ^{222}Rn в воздухе вдоль штольни «Главная»

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 рисунка 11.7 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 (ГНТ) [64,65]. В стенах входных помещений ГНТ имеются две газоподводящих течи с дебетом воды ~ 2 л·час⁻¹ каждая. Кроме этого, существует ещё один возможный источник радона. Для поддержания температурного режима в лабораторных помещениях ГНТ 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 ~ 4 л·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 ²¹⁴Bi. В зачёт принимались данные, поступившие через три часа после отбора пробы для устранения влияния распадов ²¹⁴Bi с неизвестной предысторией. Объем (V) пробы для всех образцов V=170 мл, эффективность (ϵ) регистрации квантов 609 кэВ - $\epsilon=0,019$. Коэффициент ветвления (γ) для линии 609 кэВ - $\gamma=0,4549$.

Были отобраны две пробы: 1) в месте слива воды в канавку, 2) на расстоянии 75 м ниже по течению. Результаты представлены в таблице 1. В пробе (1) активность радона оказалась равной $12,1 \pm 0,2$ Бк/л, в пробе (2) - $4,6 \pm 0,1$ 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 были проведены измерения с пробами воды, взятыми из крана в камере «НИКА» (проба 3), промежуточной накопительной ёмкости (проба 4) и на водозаборе (проба 5).

Таблица 1 - Активность ^{222}Rn в пробах воды из различных источников Обсерватории

Источник воды		Параметры		
		Площадь пика 609 кэВ	Время измерения (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±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±0,005

Из сравнения результатов следует, что содержание радона мало меняется при движении воды по герметичному водоводу при давлении ~3 атм. 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.

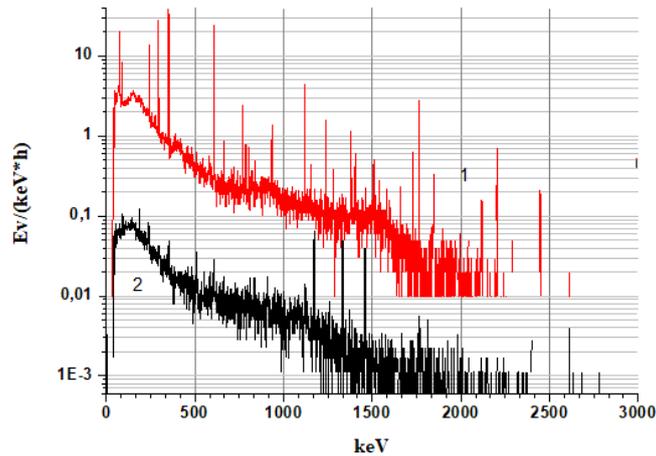


Рисунок 11.8 – 1. Спектр излучения от пробы воды (1), 2. Спектр фона

На рисунке 11.8 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».

11.2.4. Сезонные колебания содержания радона в воздухе штольни

Как видно из рисунка 11.7, 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 рисунке 11.9 представлена получившаяся временная зависимость за интервал 16.03.2021-05.08.2022. Выполнена аппроксимация синусоидальной функцией. Результат представлен на этом же рисунке красной кривой. Максимум достигается 06.08.2021 (± 3 дня) со значением скорости счёта $(103 \pm 5)/10^3 \text{ с}$. Минимум наблюдается 12.02.2022 (± 3 дня) со значением скорости счёта $(31 \pm 5)/10^3 \text{ с}$. Представляет интерес систематизация процессов, приводящих к такому росту. На начальном участке временного интервала на территории Приэльбрусья, где расположена БНУ ИЯИ РАН, ещё лежит снег. Воздух имеет отрицательную температуру в диапазоне $[-(10 - 0) \text{ }^\circ\text{C}]$. 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.

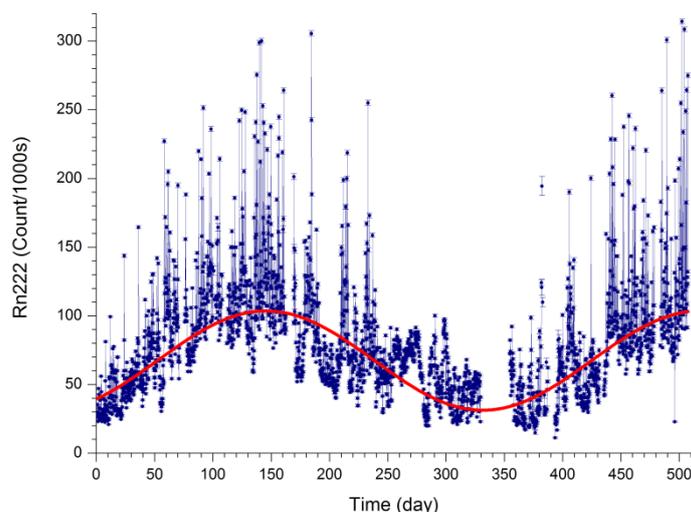


Рисунок 11.9 – Зависимость от времени содержания ^{222}Rn в воздухе штольни «Главная» на расстоянии 620 м от входа (точка (2)), начало измерений – 16.03.2021

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 листового покрова. Для проверки этого предположения на ППД было проведено измерение содержания дочернего ^{214}Bi в берёзовом соке. Результат представлен в таблице 1, 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 таблице 1, проба 9. Кроме реки в окрестностях БНО ИЯИ РАН имеются ручьи и родники. Результаты измерения содержания радона в некоторых из них также представлены в таблице 1. 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) таблице 1.

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.

12. Предложение по созданию прототипа стенда ADS–системы

Работы в области разработки и создания перспективных мишеней протонных ускорителей являются основой для долговременной успешной работы как нейтронных источников, так и ADS, а также для обоснования возможного места ADS в структуре атомной энергетики.

Объектом исследования и совершенствования являлись мишени протонных ускорителей в том числе и перспективные, элементы которых могут рассматриваться как прототипы для ADS. Продолжены исследования по возможному месту ADS в структуре атомной энергетики.

Продолжены работы по совершенствованию приборной базы контроля параметров первого радиоактивного контура охлаждения нейтронного комплекса как возможного прототипа контура охлаждения ADS. За отчетный период были предложена и обоснована возможная схема импульсного источника нейтронов на основе пучка протонов с энергией ~ 13 МэВ, с учетом высоких тепловых нагрузок.

На основе экспериментальных и расчетных данных, сделана оценка времени жизни нейтронно-производящей бериллиевой мишени в потоках протонов высокой плотности. Предложены меры по увеличению среднего времени жизни таких мишеней.

Продолжены исследования по возможному месту ADS в структуре атомной энергетики в том числе и в связке и месте ADS в ториевом цикле.

На первом радиоактивном контуре нейтронного источника ИЯИ РАН были установлены современные системы контроля параметров и безопасности. Все приборы взаимно дублируют друг друга, что повышает надежность получаемой информации, которая в свою очередь выводится на пульт управления комплексом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

План работ на 2022 год выполнен полностью. Получены значимые научные результаты. Результаты НИР по задаче 8 вошли в число важнейших достижений Института в 2022 году.

1. Задача «Разработка циркулирующего $^{225}\text{Ac}/^{213}\text{Bi}$ генератора для прямого синтеза меченых соединений»

Задача решена полностью. В результате модельных экспериментов с долгоживущим изотопом висмута ^{207}Bi было показано, что синтез препарата, меченого ^{213}Bi , может быть осуществлен непосредственно во второй колонке циркулирующего $^{225}\text{Ac}/^{213}\text{Bi}$ генератора, заполненной смолой Sephadex. Выход мечения ^{213}Bi , так же, как и в модельных экспериментах, находился на уровне 60-65%. Таким образом, циркулирующий $^{225}\text{Ac}/^{213}\text{Bi}$ генератор становится радиофармацевтическим модулем, на выходе из которого получается готовый продукт. Синтез по предложенному нами способу в 3-4 раза быстрее традиционного подхода и позволяет значительно сократить потери ^{213}Bi из-за распада.

2. Задача «Радиационная стойкость экстракционно-хроматографических сорбентов DGA resin, TRU resin, Sr resin, используемых для получения ^{225}Ac и других α -излучающих радионуклидов»

Задача решена полностью. Сорбенты в результате облучения с общей поглощенной дозой 1,5-2 МГр теряют от 50 до 90 % величины коэффициента удерживания, и от 40 до 80% общей обменной ёмкости. По относительной стойкости в указанных условиях их можно расположить следующим образом (от более стойкому к менее, с учетом полученных в предыдущий отчетный период результатов): AG 50x8 – Ac resin – UTEVA resin – Sr resin – DGA resin – TRU resin.

В результате облучения с общей поглощенной дозой 1,25 МГр из сорбентов Sr resin, DGA resin, TRU resin только лишь DGA resin сохранил свою эффективность для разделения продуктов облучения тория. Результаты настоящей работы актуальны при использовании рассмотренных сорбентов в условиях радиационного воздействия, характеризующегося высокой мощностью дозы, и позволяют оценивать радиационные эффекты на этапе планирования технологии.

3. Задача «Усовершенствование способа получения ^{225}Ac и других α -излучающих радионуклидов: выделение ^{230}Pa из облученного тория жидкостной и твердофазной экстракцией»

Задача решена полностью. Исходя из полученных результатов по экстракции протактиния, была предложена следующая методика выделения ^{230}Pa . Мишень облученного тория растворяют в 7—8 М азотной кислоте с добавлением HF. Для связывания свободных ионов фтора добавляют соответствующие количества нитрата алюминия в качестве маскирующего агента. Затем Pa экстрагируют раствором 1-октанола в додекане (1:1), предварительно уравновешенным с 7-8 М HNO_3 , а водную фазу далее обрабатывают по установленной схеме получения ^{225}Ac . Из органической фазы Pa реэкстрагируют небольшим объемом соляной кислоты с добавлением 0,01

М НФ. ^{230}Pa является промежуточным продуктом для ядерной медицины, поэтому реэкстрагированный протактиний, стабилизированный в виде фторидного комплекса, в дальнейшем хранится для накопления ^{230}U . ^{230}U легко отделяется хроматографически, например, на смоле TEVA resin. Предлагаемая методика позволяет выделить и сконцентрировать ^{230}Pa из облученной ториевой мишени с выходом не менее 97%. Основными примесями в выделенном ^{230}Pa являются ^{95}Nb (фактор разделения 6-10) и ^{103}Ru (фактор разделения 20-25).

4. Задача «Улучшение параметров генератора рубидия-82»

Задача решена полностью. Разработана методика и технология изготовления генераторов рубидия-82, на которую получен патент РФ. Изучены химические процессы на границе твердой и жидкой фаз как при изготовлении сорбента на основе гидратированного диоксида олова(IV), так и при эксплуатации генератора рубидия-82. Изучено образование молекулярного водорода в охладителе (деионизованная вода) при наработке медицинских радиоизотопов, применяемых при изготовлении генераторов рубидия-82 (Sr-82) и разработке актиний-висмутового генератора (Ac-225). Определены наблюдаемые радиационно-химический выход молекулярного водорода и расход охладителя во время сеанса наработки медицинских радионуклидов. Показано, что во время сеанса содержание водорода в помещениях не превышает допустимых значений, что делает установку для наработки медицинских радиоизотопов пожаро- и взрывобезопасной.

5. Задача «Протонная флэш-терапия»

Все разработанное и установленное оборудование показало свою работоспособность и соответствие техническим требованиям. Получены новые качественные результаты по протонной флэш-терапии в ранее не исследованной области мощности дозы. Используемый ускоритель протонов позволил довести до рекордной среднюю мощность дозы. Были представлены впервые результаты для протонного облучения опухолевых и нормальных клеток в режиме одиночного импульса, когда средняя мощность дозы достигала $3 \cdot 10^5$ Гр/с. Проведен цитометрический анализ реакции клеток на облучение и изучен уровень апоптоза и генов апоптоза. Полученные данные позволяют сделать вывод о новом важном различии 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. Полученные результаты позволяют сформулировать следующие выводы: в одноимпульсном режиме (в МПБ) селективность апоптоза очень значительна для клеток 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 радиочувствительных клеток НСТ116 с SF > 1,7, но не достаточна для радиорезистентных опухолевых клеток НТ29. Основной вывод по результатам наших экспериментов на пучках протонов состоит в том, что режим одноимпульсного протонного облучения в МПБ может повысить выживаемость нормальных

клеток при лучевой терапии. Этот эффект вряд ли можно объяснить статистическим разбросом данных. Данный результат дает перспективу для существенного повышения качества лечения злокачественных новообразований. Кроме того, впервые испытанный детектор протонов, использующий черенковское излучение вторичных электронов, показал свою применимость для любых значений мощности дозы.

6. Задача «Комплексные испытания радиационно-защитных материалов»

6.1 Имитация радиоактивного загрязнения для оценки дезактивируемости СИЗ

Выполнена на основе анализа достижений в области военного дела с целью обеспечить предприятия, выпускающие мирную продукцию, безопасным и экономичным способом оценки дезактивируемости материалов. В итоге сделана заявка на патент с перспективой дальнейшего развития прикладных исследований в данном направлении.

6.2 Безопасные испытания материала СИЗ ионизирующим излучением

Выполнены с учётом опыта контроля качества радиационно-защитных материалов, проводимых с использованием источников, активность которых соизмерима с активностью фона. В итоге сделана заявка на патент с перспективой аттестации данного способа и создания испытательной лаборатории.

6.3 Испытание многокамерного детектора электронов

Выполнено с учётом опыта контроля качества радиационно-защитных материалов, проводимых с использованием источников, активность которых соизмерима с активностью фона. В результате испытаний можно сделать следующие выводы: 1). Разработанный в ИЯИ многокамерный детектор электронов – позволяет более детально изучать свойства материалов, а именно оценивать градиент бета-дозы. В настоящей работе использовался четырехслойный прибор. 2). Испытания показали, что в настоящей конфигурации детектор эффективно работает с бета-излучением в пределах 2 МэВ. 3). Диапазон работы детектора можно расширить, наращивая число слоёв и увеличивая плотность рабочего тела. 4). Усовершенствованный детектор даст возможность проводить исследования, имеющие цель снизить вес спецодежды. 5). В качестве тканеэквивалентного прибора детектор позволит испытывать защитные материалы, применяемые в лучевой терапии, а также составлять базы данных для калькуляторов радиационного риска. 6). Прибор можно использовать для оценки распределения по энергиям бета-пучка, т.е. для оценки качества работы источника электронов.

7. Задача «Комплексные испытания радиационно-защитных материалов»

Разработан новый метод активации и измерения состава компонент композитного материала с контролем, интенсивности и длительности импульсного пучка нуклонов. Создан активационный новый монитор, осуществляющий измерение и контроль поглощенной дозы импульсного пучка по измерению в режиме реального времени гамма- и бета-излучения от композитных материалов и воздуха. Активационный монитор имеет чувствительность (0,02–0,1)

имп/(н/см²) и позволяет осуществлять контроль импульсных пучков протонов и нейтронов при энергии 20-200 МэВ и частоте до 50 Гц. Монитор может применяться для контроля и измерения дозы в протонной флеш-терапии, при импульсном облучении материалов, измерениях параметров импульсных пучков нуклонов и газо-аэрозольного состава воздуха.

8. Задача «Исследование аномального электромагнетизма в углеродных конденсатах»

8.1 Эффект Джозефсона в графитовых пленках

Наличие Джозефсоновского тока при комнатной температуре в графитовых пленках показало, что помимо фазовой когерентности в отдельных сверхпроводящих кластерах, которое следует из наличия обратного эффекта Джозефсона, имеется также общая фазовая когерентность, свидетельствующая о глобальной сверхпроводимости в графитовой пленке. Критический сверхпроводящий ток при комнатной температуре составил 0,8 мкА, что гораздо ниже величины, соответствующей энергетической щели для сверхпроводника при комнатной температуре. Полученный результат объясняется движением вихревой решетки из-за тепловых флуктуаций. Увеличение критического тока возможно при введении в графитовую пленку эффективных центров пиннинга, которые возникают при облучении образца протонами и тяжелыми ионами.

8.2 Исследование сверхпроводящей пленки с помощью сканирующего магнитометра на основе эффекта гигантского магнитного импеданса

Исследование сверхпроводящей пленки с помощью сканирующего магнитометра на основе эффекта гигантского магнитного импеданса не выявило особенностей протекания тока и магнитных структур в пленке, что может быть связано со слишком высокими токами 10 мА, при которых проводились измерения

9. Задача «Разработка перспективных методов детектирования нейтронов и протонов»

9.1. Термометрия термоядерной плазмы

В 2022 году С.Г.Лебедевым и В.Э Янцем получен патент РФ №2776597 «Способ термометрии термоядерной плазмы». Способ построен в рамках радиоактивного газового нейтронного детектора и основан на том факте, что доплеровская добавка к энергии (7) изменяет сечение ядерной реакции. Если такое изменение величины сечения происходит достаточно резко, то оно отражается на скорости счета распадов инертного радиоактивного газа. Изобретение может быть использовано для контроля нейтронных потоков и температуры плазмы в термоядерных реакторах.

9.2. Монитор нейтронного потока для реактора ПИК

В 2022 году проводилась разработка газового радиохимического монитора нейтронного потока для реактора ПИК. Особенность такого монитора состоит в том, что он должен регистрировать рекордный нейтронный поток с плотностью до 10¹⁵н/см²/сек в очень небольшом

по габаритам экспериментальном диаметром 100 мм канале реактора ПИК. По итогам работы был подготовлен доклад на Второй Всероссийской научно-практической конференции «Задачи и методы нейтронных исследований конденсированных сред», а также была написана статья и направлена в журнал “Nuclear Instruments and Methods in Physics Research A” и в настоящее время она проходит рецензирование.

9.3. Монитор протонного пучка

В 2022 году был разработан способ мониторинга протонного пучка и подана заявка № 2022128397 на патент РФ «Монитор протонного пучка». Сущность изобретения: радиохимический способ мониторинга потока протонов заключается в том, что активное вещество в виде бесцветной жидкости галогеноексана элементов 17 группы - галогенов G со структурой $C_6H_{13}G$: фторгексан, хлоргексан, бромгексан, йодгексан облучают потоком протонов. Образовавшиеся газообразные радиоактивные продукты ядерных реакций, являющиеся инертными газами, выделяют из активного вещества и регистрируют их распады. Изобретение может быть использовано при измерении интенсивных потоков протонов, в частности в экспериментальных зонах протонных ускорителей, при протонной терапии онкологических заболеваний, протонной радиографии, а также при диагностике в активных зонах термоядерных реакторов

10. 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 этом, было замечено, что из-за улучшения вентиляции нарушается корреляция между темпом счёта нейтронов и влажностью окружающего воздуха. Также было замечено отсутствие связи между некоторыми землетрясениями и потоком термализованных нейтронов. Что говорит о том, что главным модератором нейтронов является вода, содержащаяся в ближайших скальных трещинах.

Прорабатывается задача по использованию данной установки для регистрации пролёта ультрарелятивистских частиц, таких как мюоны, WIMP и т.д. Предполагается, что данные ультрарелятивистские частицы будут проходить камеру практически вертикально. Т.к. время пролёта между сцинтилляторами чрезвычайно мало, то должны будут фиксироваться одновременные события на 1-3 (задержка между первым и третьим сцинтиллятором — $2,4 \times 10^{-9}$ с), или 2-4 детекторах (задержка между вторым и четвёртым сцинтиллятором — $2,5 \times 10^{-9}$ с).

11. 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 энерговыделений 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 $\sim 2\%$. 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 БНО ИЯИ РАН зависит от времени года и увеличивается с ~ 30 Бк·м⁻³ в зимнее время до ~ 100 Бк·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.

12. Предложение по созданию прототипа стенда ADS – системы

План работ на 2022г. выполнен. Задачи выполнены, часть задач требует пролонгирования на следующие годы.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Ultrahighdose-rate FLASH irradiation increases the differential response between normal and tumor tissue in mice/ Favaudon V. [et al.] // *Sci. Transl. Med.* - 2014. - Vol.6. - P.245-293.
2. Ultra-High Dose Rate (FLASH)Radiotherapy:Silver Bullet or Fool’s Gold?/ Wilson J.D. [et al.] // *Front. Oncol.* – 2019. – Vol.9. – P. 1563.
3. Colangelo N.W. The Importance and Clinical Implications of FLASH Ultra-High Dose-Rate Studies for Proton and Heavy Ion Therapy / Colangelo N.W., Azzam E. I. // *Radiat.Res.* – 2020. – Vol.193. - P.1-4. <https://doi.org/10.1667/RR15537.1>
4. Models for Translational Proton Radiobiology / Suckert T. [et al.] // *Cancers.* – 2021. - Vol.13. – P.4216. <https://doi.org/10.3390/cancers13164216>
5. Сочетанные радиационные поражения / Е. Е. Гогин [и др.] // М.: ППО «Известия», 2000. – 240 с.
6. Завод специального оборудования АО «ПТС». – URL: <https://pto-pts.ru/> (дата обращения 28.11.2022).
7. НПБ 162-2002. Специальная защитная одежда пожарных изолирующего типа. Общие технические требования. Методы испытаний. – М.: ФГУ ВНИИПО МЧС России, 2003. – 47 с.
8. ГОСТ Р 53264-2019. Техника пожарная. Одежда пожарного специальная защитная. Общие технические требования. Методы испытаний. – М.: Стандартинформ, 2019. – 42 с.
9. Алексеенко В.В. Связь вариации потока тепловых нейтронов из земной коры с лунными периодами и сейсмической активностью. / Алексеенко В.В. [и др.] // *Физика земли.* – N 8. – С. 91 - 100.
10. Kuzminov V.V. Ion-pulse ionization chamber for direct measurement of a radon concentration in the air. // *Physics of Atomic Nuclei.* – 2003. – Vol. 66, N 3 – С. 462 - 465.
11. Monitoring the ²²²Rn Concentration in the Air of Low-Background Laboratories by Means of an Ion-Pulse Ionization Chamber. / Gavrilyuk Yu.M. [et al.] // *Bulletin of the Russian Academy of Sciences. Physics.* – 2011. – Vol. 75. – N 4. – С. 547 – 551.
12. High-resolution ion pulse ionization chamber with air filling for the ²²²Rn decays detection. / Gavrilyuk Yu.M. [et al.] // *Nucl. Instrum. and Meth.* – 2015. - N 801. – С. 27 - 33.
13. Morgenstern A. Supply and Clinical Application of Actinium-225 and Bismuth-213 / A. Morgenstern, C. Apostolidis, F. Bruchertseifer // *Seminars in Nuclear Medicine.* - 2020. - Vol. 50, N 2. - P. 119-123.
14. Alpha-Emitters and Targeted Alpha Therapy in Oncology: from Basic Science to Clinical Investigations / M. Makvandi [et al.] // *Targeted Oncology.* - 2018. - Vol. 13, No. 2. - P. 189-203.
15. Alpha-emitting bismuth cyclohexylbenzyl DTPA constructs of recombinant humanized anti-CD33 antibodies: pharmacokinetics, bioactivity, toxicity and chemistry / Т.К. Nikula [et al.] // *J. Nucl. Med.* – 1999. - Vol. 40, No 1. - P. 166-176.

16. Development of radioimmunoconjugate for diagnosis and management of head-and-neck subclinical cancer and colorectal carcinoma / R. Benedetto [et al.] // *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*. – 2018. – Vol. 53, No. 4. – P. e170039.
17. Общий практикум по органической химии // М: Мир, 1965. - 678 с.
18. Bradford M. M. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding // *Analytical biochemistry*. – 1976. – Vol. 72, No. 1-2. – P. 248-254.
19. Alpha-emitters for immuno-therapy: a review of recent developments from chemistry to clinics / S. Huclier [et al.] // *Curr. Top. Med. Chem.* 23. – 2012. – P. 2642.
20. Kozempel, J. Progress in targeted alpha-particle therapy. what we learned about recoils release from in vivo generators / J. Kozempel, O. Mokhodoeva, M. Vlk // *Molecules*. - 2018. – 23, 581. - P. 1 – 18.
21. Experimental α -particle radioimmunotherapy of breast cancer using ^{227}Th -labeled p-benzyl-DOTAtrastuzumab / N. Abbas [et al.] // *EJNMMI Research a SpringerOpen Journal*. – 2011. – P. 1 – 18.
22. An improved labeling method for Thorium-227 labeled antibodies for targeted alpha therapy / J. Borrebaek [et al.] // *Journal of Nuclear Medicine*. – 2009. – 50 (supplement 2). P 1821.
23. Preparation of Th^{227} -Labeled Radioimmunoconjugates, Assessment of Serum Stability and Antigen Binding Ability / R.H. Larsen [et al.] // *Cancer Biotherapy & Radiopharmaceuticals*. – 2007. - Vol. 22. -N. 3. - P. 431 – 437.
24. Mesothelin-Targeted Thorium-227 Conjugate (MSLN-TTC): Preclinical Evaluation of a New Targeted Alpha Therapy for Mesothelin-Positive Cancers / U.B. Hagemann [et al.] // *Clin Cancer Res*. – 2019. - 25 (15). - P. 4723–4734.
25. Initial evaluation of ^{227}Th -p-benzyl-DOTA-rituximab for low-dose rate alpha-particle radioimmunotherapy/ J. Dahle [et al.] // *Nuclear Medicine and Biology*. – 2006. – Vol. 33. - P. 271 – 279.
26. 2 РФ № 725414 С1. Способ получения актиния-225: опубли. 02.07.2020.
27. Trace-Level Extraction Behavior of Actinide Elements by Aliphatic Alcohol Extractants in Mineral Acids: Insights into the Trace Solution Chemistry of Protactinium / W. Knight [et al.] // *Solv. Extr. Ion Exch.* – 2016. - Vol. 34(6). - P. 509-521.
28. Casey A.T. Solvent Extraction from Halide Solutions, Part 2.-Dilution Studies / A.T. Casey, A.G. Maddock // *Trans. Faraday Soc.* – 1960. – Vol. 58. - P. 918–922.
29. Solvent extraction studies of protactinium for its recovery from short-cooled spent fuel and high-level waste solutions in thorium fuel cycle using diisobutyl carbinol (DIBC) as extractant / N. Kumari [et al.] // *Desalination and Water Treatment*. – 2012. - Vol. 38(1-3). - P. 46-51.

30. Myasoedov B.F. The chemistry of the actinide and transactinide elements. Protactinium. Vol. 1. / B.F. Myasoedov, H.W. Kirby, I.G. Tananaev, In L.R. Morss, N.M. Edelstein, J. Fuger, (Eds.), Dordrecht, Nether-lands: Springer. – 2010.
31. Brown D. The routine recovery and purification of protactinium-231 / D. Brown, S.N. Dixon, P. J. Jones // *J. Inorg. Nucl. Chem.* – 1966. - 28(11). - P. 2529–2533.
32. Trubert D. Hydrolysis of protactinium(V). I. Equilibrium constants at 25 degrees C: A solvent extraction study with TTA in the aqueous system Pa(V)/H₂O/H⁺/Na⁺/ClO₄⁻ / D. Trubert, C. Le Naour, C. Jaussaud // *J. Solution Chem.* – 2002. – Vol 31(4). - P. 261-277.
33. Knight A. Simple-rapid method to separate uranium, thorium, and protactinium for U-series age-dating of materials / A.W. Knight [et al.] // *Journal of Environmental Radioactivity.* – 2014. - Vol. 134. - P. 66-74.
34. Advanced Oncotherapy. – URL: <https://www.avoplс.com/>
35. Akulinichev S.V. Possible improvement of proton energy filter for radiotherapy / Akulinichev S.V., Kokontsev D.A., Yakovlev I. A. // *NIMA (A).* – 2020.-Vol.977. - P.164296. <https://doi.org/10.1016/j.nima.2020.164296>.
36. Расчет и экспериментальная проверка устройств формирования терапевтических пучков протонов / Акулиничев С.В. [и др.] // *ПТЭ* -2018. - Vol.6. - P.116-120.
37. Ilić R.D., Lalić D., Stanković S.J. // *Nuclear Technology & Radiation Protection.*- 2002. - Vol.17. - P.1-227.
38. Kozempel, J. Progress in targeted alpha-particle therapy. what we learned about recoils release from in vivo generators / J. Kozempel, O. Mokhodoeva, M. Vlk // *Molecules.* - 2018. – 23, 581. - P. 1 – 18.
39. Bradford M. M. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding // *Analytical biochemistry.* – 1976. – Vol. 72, No. 1-2. – P. 248-254.
40. A four-layer gaseous detector allowing to measure the energy of charged particles / S. Potashev [et al.] // *J. Phys.: Conf. Ser.* – 2019. – V. 1390. P. 012120(1-4).
41. Simulation of electron dose distribution in tissue equivalent layers of multilayer ionization chamber / M. Lifanov [et al.] // *LXXII International Conference "Nucleus-2022: Fundamental problems and applications" (Moscow, July 11–16, 2022) – Saratov, 2022.* – P.383.
42. Room-temperature superconductivity in a carbonaceous sulfur hydride/ Snider E. [et al.] // *Nature.* – 2020. – Vol.586, N 7829. – P. 373-377.
43. Кресин В. З. «Гигантское» усиление сверхпроводящего спаривания в металлических нанокластерах: сильное увеличение температуры перехода и возможность сверхпроводимости при комнатной температуре / Кресин, В. З., Овчинников, Ю. Н. // *Успехи физических наук.* – 2008.- Том.178, №5. – С. 449-458.

44. Kresin V. Z. Shell structure and strengthening of superconducting pair correlation in nanoclusters / Kresin, V. Z., Ovchinnikov, Y. N. // *Physical Review B* – 2006. - Vol.74 – N 2. P 024514 - 024525.
45. Югай, К. Н. Топологическая сверхпроводимость наноструктур//*Вестник Омского университета*. -2013. - Том. 2 № 68. – С. 104-107. (Югай, К. Н. (2010). О механизме сверхпроводимости в наноразмерных структурах// *Вестник Омского университета*. – 2010. - № 4. – С. 88-94).
46. Lebedev S. G. Observation of Weak Superconductivity in Carbon Films / Lebedev S. G., Topalov S. V. // *Bulletin of the Lebedev Physics Institute*. – 1994. – №. 12. – P. 14-20.
47. Lebedev S. G. Field-effect switching in nano-graphite films // *Journal of Physics and Chemistry of Solids*. – 2014. – V. 75. – №. 9. – P. 1029-1032.
48. Lebedev S.G., Particle irradiation for verification of superconducting-like behavior in carbon arc films // *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research*. - 2004 - Vol.A521. – P. 22-26.
49. Lebedev S. G. Evidence of Josephson-like behavior of thin granular carbon films // *International Review of Physics (IREPHY)*. - 2008. - Vol.2. - P. 312-328.
50. Lebedev S.G. *Unconventional Electromagnetics in Carbonaceous Materials*. - New York: Nova Science Publishers, 2010. – p.107.
51. Lebedev S. G. Traces of superconducting correlations in nanographite films// *Journal of Materials Science: Materials in Electronics*. – 2020. - Vol. 31, N 23. – P. 20883-20898.
52. Observation of the reverse ac Josephson effect in Y-Ba-Cu-O at 240 K /Chen, J. T. [et al.] // *Physical review letters*, - 1987 – Vol. 58.N 19. – p. 1972 - 1980.
53. Munger R. High-temperature reverse ac Josephson Effect in $YBa_2Cu_3O_7$ /Munger R., Smith H. J. T. // *Physical Review B*. – 1991. – Vol. 44, №. 1. – P. 242.
54. Bean C. P. Magnetization of hard superconductors// *Physical review letters*. – 1962. – Vol. 8, N 6. – P. 250 - 256.
55. Giant flux creep through surface barriers and the irreversibility line in high-temperature superconductors/ Burlachkov L. [et al.] // *Physical Review*. – 1994. – Vol. 50, N 22. – P. 16770 - 16775.
56. Hu Chia-Ren. Numerical Constants for Isolated Vortices in Superconductors // *Phys. Rev. B*. — 1972. — Sep. — Vol. 6. — P. 1756–1760.
57. Maurer S. M. Vortex pinning by cylindrical defects in type-II superconductors: Numerical solutions to the Ginzburg-Landau equations / S. M. Maurer, N. C. Yeh, T. A. Tombrello // *Phys. Rev. B*. — 1996. — Dec. — Vol. 54. — P. 15372–15379.
58. Высокочувствительный сканирующий магнитометр на основе эффекта гигантского магнитного импеданса для измерений локальных магнитных полей коррозионных токов /Гудошников С. А. [и др.] // *Письма в журнал технической физики* – 2016. – Том. 42, №. 10. – С.47-53.

59. Brysk H. Fusion neutron energies and spectra // Plasma Physics. - 1973. - Vol. 15. – P. 611-620.
60. A gaseous radiochemical neutron monitor/ Abdurashitov D. N. [et al.] // Instruments and Experimental Techniques. – 2004. – Vol. 47, N 3. – P. 294-299.
61. Алексеенко В.В. Связь вариации потока тепловых нейтронов из земной коры с лунными периодами и сейсмической активностью. / Алексеенко В.В. [и др.] // Физика земли. - N 8. - С. 91 - 100.
62. Gavrilyuk Yu.M. Monitoring the ^{222}Rn Concentration in the Air of Low-Background Laboratories by Means of an Ion-Pulse Ionization Chamber. / Gavrilyuk Yu.M. [et al.] // Bulletin of the Russian Academy of Sciences. Physics. – 2011. - Vol. 75. - N 4. - С. 547 – 551.
63. Gavrilyuk Yu. High-resolution ion pulse ionization chamber with air filling for the ^{222}Rn decays detection. / Gavrilyuk Yu.M. [et al.] // Nucl. Instrum. and Meth. – 2015. - N 801. – С. 27 - 33.
64. Gavriljuk Ju.M. Working characteristics of the New Low-Background Laboratory (DULB-4900). / Gavrilyuk Yu.M. [et al.] // Nucl. Instrum. and Meth. – 2013. - N 729. – С. 576 – 580.
65. Kuzminov V.V. The Baksan Neutrino Observatory. // Eur. Phys. J. Plus. – 2012. – N 127. - С.113.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

Список публикаций исполнителей отчета за 2022 г.

А.1 Статьи в журналах, главы в книгах, материалы конференций, индексируемые в Web of Science, Scopus

1. Production of ^{230}Pa as a source for medical radionuclides ^{230}U and ^{226}Th including isolation by liquid–liquid extraction / A.N. Vasiliev [et al.]// Solvent Extraction and Ion Exchange. – 2022. – Vol. 40, no. 7. – P. 735–755.
2. Generator-Produced Thorium and Radiolabeling of DTPA(DOTA)-Nimotuzumab with Thorium for Radioimmunotherapy of EGFR-Overexpressing Carcinomas / M.G. Bravo [et al.] // Current radiopharmaceuticals. – 2022. – принято к печати.
3. Акулиничев С. В. «Калибровка черенковского монитора протонного пучка»/ С. В. Акулиничев, Ю. К. Гаврилов, Р. М. Джилкибаев, //Приборы и Техника Эксперимента (принята к опубликованию, в печати).
4. Мерзликин Г.В. «Моделирование протонной лучевой установки в программном пакете TOPAS MC» / Мерзликин Г.В., Акулиничев С.В., Яковлев И.А.// Вестник МГУ, серия 3 Физика, (направлена в редакцию).
5. Analysis of cell response to ultrahigh dose rate proton irradiation / Akulinichev S. V. [et al.] // Изв. РАН, сер. Физ. (направлена в редакцию).
6. Дозиметрия протонных пучков в режиме flash терапии / Яковлев И.А. [и др.] // Изв.РАН, сер. Физ. (направлена в редакцию).
7. Simulation of the Neutron Sources in a Granite Tunnel / Yakimenko S.P. [et al.] //Moscow Univ. Phys.- 2022. - N 77. – С.422 – 424.
8. Lebedev S.G. Powerful nanographite fault current limiter for smart grid // Review of Scientific Instruments. – 2022. – Vol. 93, №. 2. – С. 024702 - 024709.
9. Лебедев С.Г. Эффект Джозефсона в нанографитовых пленках // Журнал технической физики. – 2022. Т. 92, N 12. – С. 1867-1869.
10. Lebedev S.G. Radiochemical Neutron Monitor for the High-Flux Nuclear and Thermonuclear Reactors / Lebedev S.G., Yants V.E. // Nuclear Inst. and Methods in Physics Research, A. –2022. – Paper is currently under review.

А.2 Статьи в журналах, входящих в перечень RSCI

1. Акулиничев С. В. «Калибровка черенковского монитора протонного пучка»/ С. В. Акулиничев, Ю. К. Гаврилов, Р. М. Джилкибаев, // Приборы и Техника Эксперимента (принята к опубликованию, в печати).

2. Мерзликин Г.В. «Моделирование протонной лучевой установки в программном пакете TOPAS MC» / Мерзликин Г.В., Акулиничев С.В., Яковлев И.А. // Вестник МГУ, серия 3 Физика, (направлена в редакцию).

3. Analysis of cell response to ultrahigy dose rate proton irradiation / Akulinichev S. V. [et al.] // Изв. РАН, сер. Физ. (направлена в редакцию).

4. Дозиметрия протонных пучков в режиме flash терапии / Яковлев И.А. [и др.] // Изв.РАН, сер. Физ. (направлена в редакцию).

А.3 Статьи в журналах и сборниках, материалы конференций, главы в книгах, индексируемые РИНЦ

1. Выделение $^{230}\text{Pa}/^{230}\text{U}$ из облученного протонами тория / Е.В. Лапшина [и др.] // X Российская конференция с международным участием «Радиохимия-2022», сборник тезисов. – М: – издательство ООО "ТПС Принт". – 2022. – С. 112-112.

2. Экстракция и сорбция ультрамикроколичеств ^{230}Pa из растворов минеральных кислот / / Е.В. Лапшина [и др.] // X Российская конференция с международным участием «Радиохимия-2022», сборник тезисов. – М: – издательство ООО "ТПС Принт". – 2022. – С. 111-111.

3. Разработка циркулирующего $^{225}\text{Ac}/^{213}\text{Bi}$ генератора для прямого синтеза меченых соединений / С.В. Ермолаев [и др.] // X Российская конференция с международным участием «Радиохимия-2022», сборник тезисов. – М: – издательство ООО "ТПС Принт". – 2022. – С. 491-491.

4. Радиационная стойкость ряда экстракционно-хроматографических сорбентов / А.Н. Васильев [и др.] // X Российская конференция с международным участием «Радиохимия-2022», сборник тезисов. - М: - издательство ООО "ТПС Принт". – 2022. – С. 81-81.

5. Получение актиния-225 из облученного протонами тория-232 / Б. Л. Жуйков [и др.] // X Российская конференция с международным участием «Радиохимия-2022», сборник тезисов. - М: - издательство ООО "ТПС Принт". – 2022. – С. 98-98.

6. Комплекс бензоазакраун-лиганда H4BATA с актинием (III) как альтернатива комплексу с H4DOTA: от термодинамической устойчивости к устойчивости IN VIVO / Е.В. Матазова [и др.] //X Российская конференция с международным участием «Радиохимия-2022», сборник тезисов. – М: – издательство ООО "ТПС Принт". – 2022. – С. 511-511.

7. Гопин А.В. Диффузия радия, стронция, актиния и иттрия в слое пористого сорбента на основе гидроксипатита / А.В. Гопин, А.В. Северин, А.Н. Васильев // X Российская конференция с международным участием «Радиохимия-2022», сборник тезисов. – М: – издательство ООО "ТПС Принт". – 2022. – С. 20-20.

8. Ермолаев С.В. Изучение хроматографического поведения короткоживущих дочерних радионуклидов ^{221}Fr и ^{82}Rb / С.В. Ермолаев А.К. Скасырская, В.М. Чудаков // X Российская конференция с международным участием «Радиохимия-2022», сборник тезисов. - М: - издательство ООО "ТПС Принт". – 2022. – С. 96-96.

9. Чудаков В.М. Генератор рубидия-82 для ПЭТ-исследований: повышение эксплуатационной надежности и производительности / В.М. Чудаков, С.В. Шатик, Б.Л. Жуйков // X Российская конференция с международным участием «Радиохимия-2022», сборник тезисов. – М: – издательство ООО "ТПС Принт". – 2022. – С. 539-539.

10. Зобнин В.А. Газохимический подход в получении медицинского ^{213}Bi / В.А. Зобнин Б.Л. Жуйков //X Российская конференция с международным участием «Радиохимия-2022», сборник тезисов. – М: – издательство ООО "ТПС Принт". – 2022. – С. 99-99.

11. Жуйков Б.Л. Перспективы получения новых радионуклидов для медицинской диагностики и терапии // X Российская конференция с международным участием «Радиохимия-2022», сборник тезисов. - М: - издательство ООО "ТПС Принт". – 2022. – С. 492-492.

12. Lifanov M., Potashev S., Burmistrov Yu., Ponomarev V. Simulation of electron dose distribution in tissue equivalent layers of multilayer ionization chamber // LXXII International Conference "Nucleus-2022: Fundamental problems and applications". Book of Abstracts. – Saratov: Amirit, 2022. – P. 383.

13 Skorkin V.M. Monitoring of pulsed intermediate-energy nucleon beams using air activation // LXXII International Conference "Nucleus-2022: Fundamental problems and applications". Book of Abstracts. – Saratov: Amirit, 2022. – P. 284.

14. Лебедев С.Г., Янц В.Э. Монитор нейтронного потока для реактора ПИК // Доклад на Второй Всероссийской научно-практической конференции «Задачи и методы нейтронных исследований конденсированных сред»: Дубна 21-23 ноября 2022 г.- С. 19-21

А.4 Статьи в журналах из списка ВАК, не входящих в перечень RSCI

А.5 Патенты на изобретения и полезные модели, свидетельства о регистрации программ, баз данных, иные РИД, имеющие официальную регистрацию

1. RU 2778249. С1. - Способ генераторного получения висмута-213 через отделение и распад франция-221. - Оpubл. 16.08.2022.

2. RU 2765983 С1. - Способ изготовления и повышения производительности медицинского генератора стронций-82/рубидий-82. - Оpubл. 30.03.2021.

3. RU 2776597 С1 Способ термометрии термоядерной плазмы. Оpubл. 20.09.2022

4. RU 2022128397 С1. Радиохимический способ мониторингования протонного пучка».

А.6 Другие публикации по теме

1. Жуйков Б. Деньги важны, но это далеко не всё, и даже не самое главное. Сайт Российской академии наук. – URL: <http://www.ras.ru/news/shownews.aspx?id=77dd88aa-0ec4-41b3-8eed-f95faf4b1939> / (21 февраля 2022).
2. Жуйков Б. Актиний-225 – это будущее в терапии онкологических заболеваний. Сайт Российской академии наук. – URL: <http://www.ras.ru/news/shownews.aspx?id=0ed75815-0a0a-4fbd-b0a4-d7d3f054189a#content/> (1 марта 2022).
3. Жуйков Б. Атомная энергия 2.0. <https://www.atomic-energy.ru/interviews/2022/03/01/122411> / (1 марта 2022).
4. Сидоркин С.Ф., Алексеев А.А., Коптелов Э.А., Кравчук Л.В., Рогов А.Д., Фещенко А.В. «Импульсные источники нейтронов ИЯИ РАН. Концепция, расчеты, оптимизация, сравнение с экспериментом». Конференция в Нижнем Новгороде. Проект DARIA, июль 2022.
5. Сидоркин С.Ф. «Технические возможности и опыт реализации мишенных сборок в мире. Описание технических проблем, альтернативные варианты теплоотвода» Научный семинар-совещание «Компактные источники нейтронов». Балтийский федеральный университет имени И. Канта. 14-16 сентября 2022 г.
6. Сидоркин С.Ф., Коптелов Э.А., Кравчук Л.В., Рогов А.Д., Фещенко А.В. «Импульсные источники нейтронов ИЯИ РАН» Сборник научно-технической конференции «Ядерные и электрофизические установки-источники мощных ионизирующих излучений», РФЯЦ-ВНИИТФ, г. Снежинск с 15 по 18 июня 2021 г.